UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 74-75 No 53

THESE

Pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 1974

PAR

Nadine VALETTE

INTOXICATION AIGUE PAR L'OXYDE DE CARBONE ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE EFFETS DU PIRIDOXILATE

MEMBRES DU JURY

MM.	L. LARENG	*Président*
	C. GREZES RUEFF	*Assesseurs*
	C. VIRENQUE	
	B. GUIRAUD-CHAUMEIL	
	M.-F. JORDA	*Suppléant*

IMPRIMERIE D'OC
14, rue Idrac - 31000 Toulouse

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

Président de l'Université : M. LARENG
1er Vice-Président : M. MATHIS
2e Vice-Président : M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI, Toulouse-Purpan.
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT, Toulouse-Rangueil.

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIÉ	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale Infantile B	M. RÉGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GÉRAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxilo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DÉODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIÉ R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BOU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil

Biochimie médicale	M. VALDIGUIÉ P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GRÈZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRÉ	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUÈRES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIÉ Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHÉZA G.	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GÉRAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. RÉGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBARÈDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIÉ A.	Purpan
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

Liste arrêtée le 8 mai 1974.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 74-75 N° 53

THESE

Pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 1974

PAR

Nadine VALETTE

INTOXICATION AIGUE PAR L'OXYDE DE CARBONE ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE EFFETS DU PIRIDOXILATE

MEMBRES DU JURY

MM. L. LARENG — *Président*

C. GREZES RUEFF, C. VIRENQUE, B. GUIRAUD-CHAUMEIL — *Assesseurs*

M.-F. JORDA — *Suppléant*

IMPRIMERIE D'OC
14, rue Idrac - 31000 Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A JEAN-JACQUES

A MON FRERE ET MA BELLE-SŒUR

A MA NIECE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0060

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur L. LARENG

Président de l'Université Paul-Sabatier
Professeur d'Anesthésie et Réanimation
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Que vous acceptiez de présider cette thèse nous comble d'honneur.

Nous avons pu vous apprécier à maints égards et en maintes circonstances.

Si notre entière reconnaissance vous est acquise depuis longtemps nous vous prions de recevoir ici le témoignage de notre dévouement et de notre profond respect.

Puissions-nous ne jamais oublier ce que nous vous devons.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur C. Grèzes-Rueff

Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail
Biologiste des Hôpitaux

Vous avez bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse.

Nous vous remercions très sincèrement et sommes très honorés de vous compter aujourd'hui parmi nos juges.

Monsieur le Professeur C. Virenque

Maître de Conférence Agrégé d'Anesthésiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré l'idée de ce travail et vous nous avez précieusement aidé dans son élaboration.

Nous avons trouvé près de vous estime, franchise et bienveillance.

Appartenir à votre équipe du Service d'Assistance Médicale d'Urgence fut un véritable plaisir.

Au-delà des mots qui ne sauraient être impartiaux de par la respectueuse admiration que nous vous portons, soyez assuré de notre attachement et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur B. GUIRAUD-CHAUMEIL

Maître de Conférence Agrégé de Neurologie
Médecin des Hôpitaux

Au cours de nos études médicales nous avons toujours apprécié vos qualités pédagogiques et cliniques.

Vous êtes pour nous un Exemple.

Nous sommes fiers de vous compter parmi nos juges et tenons à vous assurer ici de notre reconnaissance et de notre admiration respectueuse.

Madame le Docteur M. F. JORDA

Chef de Travaux

Vous avez accepté avec joie de juger ce travail.

Très souvent nous avons pu apprécier vos qualités médicales. Elles n'ont d'égal que vos qualités humaines.

Nous vous adressons nos plus vifs remerciements et vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Nous exprimons tout particulièrement
notre reconnaissance et nos remerciements à :

Madame le Docteur A. Brouchet

pour la sympathie qu'elle nous a toujours témoigné et pour son dévouement.

Mademoiselle M. Montibus

Monsieur B. Renun

Monsieur B. Rolland

Monsieur M. Ducos de Lahitte

pour leur aide dans la réalisation de cette thèse.

A mes camarades du S. A. M. U.

Au Personnel
du Service de Réanimation Respiratoire

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I :

I. — Rappel des propriétés de l'oxyde de carbone.
II. — Rappel métabolique.
III. — Toxicité.
IV. — Physiopathologie.

CHAPITRE II : LE PIRIDOXILATE

I. — Structure.
II. — Propriétés pharmacodynamiques.
III. — Toxicité.
IV. — Présentation.
V. — Conclusion.

CHAPITRE III : ETUDE CLINIQUE

I. — Facteurs de gravité immédiate.
II. — Facteurs d'évolution.
III. — Protocole d'utilisation du PIRIDOXILATE.
IV. — Résumé des observations cliniques.
V. — Tableaux récapitulatifs.
VI. — Résultats.
VII. — Conclusion.

CHAPITRE IV. — ETUDE EXPERIMENTALE

I. — Protocole d'expérimentation.
II. — Etude analytique.
III. — Tableaux récapitulatifs.
IV. — Résultats.
V. — Conclusion.

CONCLUSION GENERALE

INTRODUCTION

Avant d'aborder ce travail, nous ferons le rappel de trois notions importantes :

• PREMIERE NOTION : **L'oxyde de carbone n'existe pas à l'état naturel** mais provient de la combustion incomplète de matières organiques.

Si certaines sources comme poêles, fourneaux, cokeries sont classiques, d'autres le sont moins, mais leur importance va en augmentant :

• Appareils ménagers : cuisinières à gaz, machines à laver, chauffe-bains.

• Moteurs à explosion : l'essence dégageant 7 à 10 % de CO.

• DEUXIEME NOTION : **L'intoxication oxycarbonée aiguë reste fréquente** (plusieurs milliers de cas par an en France) et cela malgré tout ce qui a été réalisé pour sa prévention; plus particulièrement, nous pensons au remplacement du gaz de houille par le gaz naturel de Lacq dans notre région.

• TROISIEME NOTION : **L'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone reste grave** malgré l'apport de l'oxygénothérapie et les progrès de la réanimation médicale.

C'est le type même de l'intoxication « vitale » réclamant un traitement urgent et approprié.

Après ces trois rappels qui nous ont semblé importants, nous définirons le cadre de notre travail :

— Notre étude, tant clinique qu'expérimentale, ne portera que sur des **intoxications aiguës** oxycarbonées **graves,** mettant en jeu à court terme le pronostic vital.

— Ce travail, n'est pas une étude de l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone sous ses aspects cliniques,

para-cliniques et évolutifs. D'innombrables travaux s'y rapportent, et récemment R. M. Amigues dans sa thèse l'avait étudié sur le plan local.

Nous avons surtout recherché, en reprenant les dossiers d'intoxications graves au CO, de sujets hospitalisés dans le Service de Réanimation Respiratoire du Professeur Lareng, d'établir des critères cliniques et para-cliniques de gravité tant à l'admission du malade que durant l'évolution.

— D'autre part, malgré l'apport primordial de l'oxygénothérapie normobare et surtout hyperbare, les résultats encore insuffisants du traitement de ces malades, tant en ce qui concerne le pronostic vital que les séquelles, nous ont amené à rechercher des thérapeutiques complémentaires.

Le CO, par l'anoxie anoxémique qu'il entraîne, mais aussi par une action cytotoxique directe, crée une agression sur les cellules de l'organisme.

Un essai de « Protection de la cellule » durant cette agression, pour favoriser la survie a été à la base de l'utilisation du PIRIDOXILATE.

Ce produit sera utilisé lors de l'étude clinique et lors d'intoxications expérimentales réalisées sur des chiens.

CHAPITRE I

I. — **Rappel des propriétés de l'oxyde de carbone.**

II. — **Rappel métabolique.**

III. — **Toxicité.**

IV. — **Physiopathologie.**

I. — RAPPEL
DES PROPRIETES DE L'OXYDE DE CARBONE

L'oxyde de carbone est un gaz :

— inodore, incolore et insipide,

— très diffusible puisque sa densité voisine celle de l'air (0,967),

— qui se forme très facilement lorsque la combustion de matières organiques est incomplète :

$$C + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow \uparrow CO + 26 \text{ Cal.}$$

ou lorsque le CO_2 est réduit à haute température par le charbon :

$$C + CO_2 \rightarrow 2 \uparrow CO - 42 \text{ Cal.}$$

Ainsi, tous les appareils à combustion sont susceptibles de produire de l'oxyde de carbone, lorsque leur fonctionnement est défecteux, même si ces appareils sont alimentés par un gaz ne contenant pas d'oxyde de carbone (Butane, Propane).

— et qui, en raison de son pouvoir calorifique élevé, est un composant de nombreux gaz combustibles : gaz de ville, gaz à l'eau.

Remarque : Rappelons que si le Butane (butagaz) et le Propane (propagaz) ne contiennent pas de CO, ils peuvent être responsables d'asphyxies simples en cas de fuite et d'intoxications oxycarbonées en cas de combustion incomplète.

II. — RAPPEL METABOLIQUE

— L'oxyde de carbone pénètre dans l'organisme par voie respiratoire et suit le cycle des agents gazeux. Sa rapidité de pénétration est fonction de la ventilation alvéolaire, des différentes pressions partielles de CO et

O_2 dans le mélange inhalé; quant à la diffusion alvéolo-capillaire, elle est régie par les lois physiques de la diffusion.

— Le CO passe dans le sang, les tissus et réagit avec l'hémoglobine mais aussi d'autres protéines héminiques, en particulier la myoglobine et les cytochromes.

L'oxyde de carbone peut être oxydé essentiellement par le tissu musculaire, en donnant du CO_2, mais la quantité ainsi métabolisée reste faible.

— La seule voie d'élimination est pulmonaire. La respiration d'oxygène pur la favorise. Elle est encore améliorée par l'emploi d'oxygène hyperbare.

Remarque : Il a été démontré récemment la formation endogène de CO au cours du catabolisme de l'hémoglobine à partir du carbone du pont α méthénique de la protoporphyrine [41].

III. — TOXICITE

La toxicité de l'oxyde de carbone est considérable, puisque l'expérimentation animale a montré qu'un taux de :

— 10 ‰ entraînait la mort en cinq minutes.

— 5 ‰ en une heure.

— 1,5 ‰ en trois à quatre heures.

— 1 ‰ donnait lieu à une intoxication grave, mais non toujours mortelle.

IV. — PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de l'intoxication oxycarbonée ont fait l'objet depuis une centaine d'années de très nombreux travaux et expérimentations.

Depuis les premières études de Claude Bernard (1870), il est prouvé que le rôle essentiel dans la production des effets pathologiques revient à l'anoxie, conséquence du blocage par l'oxyde de carbone, de

l'hémoglobine qui devient alors inapte au transport de l'oxygène.

Mais il agirait également en ayant une action histotoxique propre.

A) BLOCAGE DE L'HEMOGLOBINE, l'oxyde de carbone réalisant une anoxie anoxémique.

Le CO inhalé passe par osmose dans le plasma qui ne peut dissoudre que 2 à 2,5 ml % de CO. Ensuite, il se combine à l'hémoglobine pour donner de la carboxyhémoglobine : Hb CO, formée aux dépens de l'oxyhémoglobine : Hb O_2.

L'échange entre O_2 et CO se fait au niveau de l'hémoglobine volume pour volume : une molécule de gaz réagit avec un atome de fer ferreux par sa sixième liaison covalente, ce qui correspond à 1,34 ml d'oxyde de carbone par gramme d'hémoglobine.

La réaction : $Hb\,O_2 + CO \rightleftarrows Hb\,CO + O_2$ est réversible et soumise à la loi d'action de masse de Guldberg et Waage.

Les deux courbes de dissociation de la carboxyhémoglobine et de l'oxyhémoglobine ont la forme d'un S.

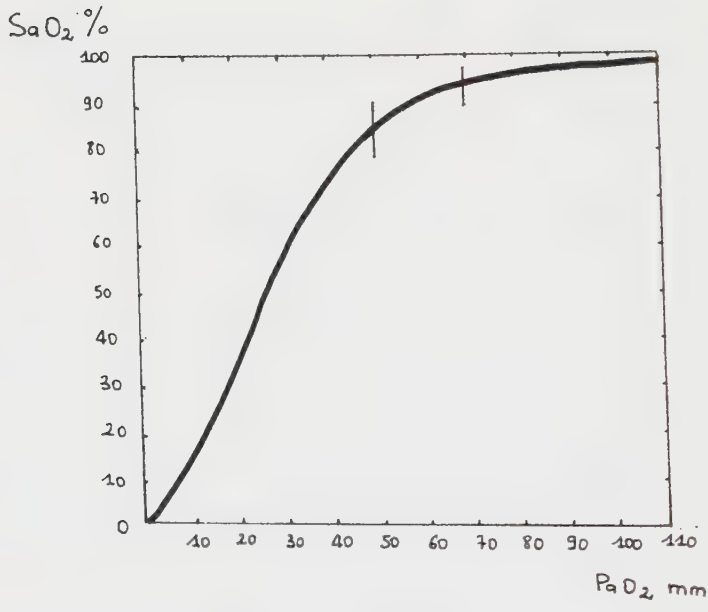
L'affinité plus grande de l'hémoglobine pour le CO que pour l'O_2 est due à une vitesse de dissociation beaucoup plus lente de la carboxyhémoglobine et non à une vitesse de combinaison plus rapide du CO avec l'hémoglobine.

La formation de carboxyhémoglobine n'est pas instantanée, la réaction rapide au début, se fait de plus en plus lentement à mesure qu'on approche de l'état d'équilibre qui est du type suivant :

$$Hb\,CO + O_2 \rightleftarrows Hb\,O_2 + CO$$

Ainsi ont peut écrire la première « loi » de Douglas et Haldane :

« Quand une solution d'hémoglobine est saturée avec un mélange de gaz contenant oxyde de carbone et oxygène, les quantités d'hémoglobine entrant en réaction avec les deux gaz sont proportionnelles à leurs pressions partielles respectives, tenant compte du fait que l'affinité de l'oxyde de carbone pour l'hémoglobine est environ 250 fois plus grande que celle de l'oxygène. »



Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (courbe de Barcroft). Cette courbe permet de déterminer la pression partielle d'oxygène à partir de la saturation oxyhémoglobinée.

Et on peut établir le rapport :

$$\frac{\text{Hb CO}}{\text{Hb O}_2} = \text{M}\,\frac{\text{p CO}}{\text{p O}_2}$$

M est une constante qui correspond à l'affinité relative pour l'hémoglobine de l'oxyde de carbone et de l'oxygène. Elle est déterminée pour une espèce donnée et sa valeur moyenne chez l'homme est de l'ordre de 250.

Il suffit donc d'une concentration de 0,1 % de CO pour que la moitié de l'hémoglobine soit sous forme de carboxyhémoglobine (d'après une expérience de Nicloux, citée par Costedoat [43]).

La fixation du CO sur l'hémoglobine est accélérée par l'augmentation de la ventilation et du débit cardiaque. Ainsi, le travail manuel aggrave les conséquences de l'intoxication oxycarbonée (Ross J. C., Frayser [153]) par contre l'intoxication mixte par les barbitu-

riques, réduit la gravité de l'intoxication oxycarbonée car elle diminue la ventilation.

L'évolution est fatale quand les 2/3 de l'hémoglobine sont saturés d'oxyde de carbone, ce qui correspond à des taux de 16 à 17 ml pour 100 ml de sang [8].

L'élimination de CO est spontanément très lente, et est accélérée par la pression partielle de l'oxygène dans le sang. Cette vitesse de détoxication a été étudiée par de nombreux auteurs [109], [115], [160], [162], qui ont précisé la rapidité de dissociation de la carboxyhémoglobine sous oxygénothérapie hyperbare, laquelle assure d'autre part la correction immédiate de l'anoxie tissulaire en augmentant l'oxygène dissous.

Pressions (ATA)	Pa O_2	O_2 dissous par 100 ml	Durée Détoxication en heures
1 (air)	104	0,3 ml	12 à 18
1 (O_2 pur)	673	1,88 ml	2 à 3
2 (O_2 pur)	1433	3,8 ml	0 h 30
3 (O_2 pur)	2193	6 ml (*)	

(*) 6 ml d'O_2 dissous est une quantité suffisante pour assurer les besoins de l'organisme.

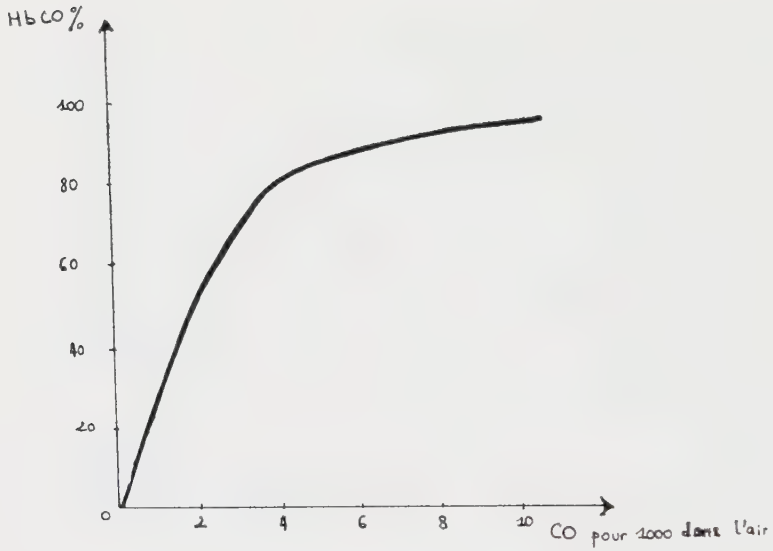
D'après ce tableau, on comprend que dans l'intoxication oxycarbonée, l'oxycarbonémie puisse être nulle en cas de survie de 12 à 18 heures à l'intoxication.

B) AUTRES ACTIONS DE L'OXYDE DE CARBONE

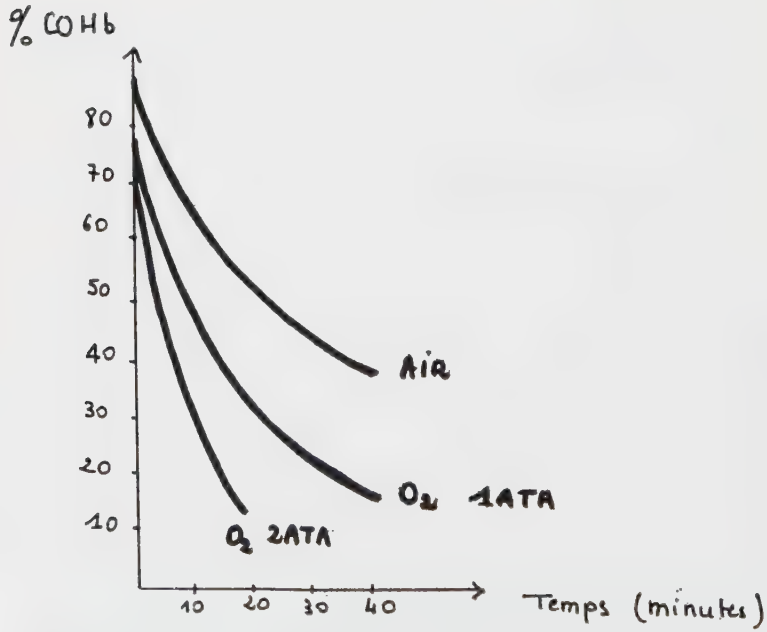
1. Action sur les pigments tissulaires

Le CO n'agit pas uniquement sur l'hémoglobine, mais également sur d'autres protéines héminiques, en particulier avec la myoglobine et les cytochromes.

• **La myoglobine** possède, comme l'hémoglobine, un atome de fer capable de fixer l'oxyde de carbone, mais son importance quantitative est beaucoup moins grande (0,12 à 0,14 g de fer contre 3 g pour l'hémoglobine). Son affinité pour l'oxyde de carbone est moins impor-



Degré de saturation du pigment sanguin en fonction des quantités d'oxyde de carbone dans l'air inspiré chez le chien (Nicloux).



Vitesse d'épuration du CO chez le chien en fonction des gaz respirés (d'après Smith) [162]

tante que celle de l'hémoglobine, la constante d'équilibre n'étant que de 17.

La myoglobine fixe environ 5 % de la quantité de CO liée à l'hémoglobine de manière durable, et dans une certaine mesure, Mosinger [130] considère que la musculature striée accumulant sélectivement le CO peut en constituer un réservoir.

Cette fixation sur la myoglobine expliquerait les symptômes musculaires et cardiaques rencontrés fréquemment au cours des intoxications.

• **Divers systèmes enzymatiques,** en particulier: catalases, peroxydases et les CYTOCHROMES.

Seul le dernier maillon de la chaîne de transfert d'électrons : le CYTOCHROME A_3 (cytochrome oxydase de Warburg) se combine avec l'oxyde de carbone entrainant un blocage des oxydations. Cette combinaison est réversible [31].

Ainsi, il est possible qu'un certain nombre des effets néfastes de l'oxyde de carbone sur l'organisme revienne à son action sur ces ferments respiratoires, mais de nombreuses inconnues persistent en ce domaine.

2. Une action toxique directe de l'oxyde de carbone semble actuellement admise sur des arguments expérimentaux (travaux d'Halperin [84] indiquant une action toxique directe du CO sur une substance de type héminique existant au niveau de l'appareil visuel).

Dans ce domaine encore, rien n'est certain et si une action toxique directe de l'oxyde de carbone semble actuellement admise, on n'en connaît ni les modalités ni l'importance.

C) CONCLUSION

Dans les intoxications aiguës par l'oxyde de carbone, malgré l'apport de l'oxygénothérapie normo ou hyperbare et les méthodes modernes de réanimation médicale, on est préoccupé par les résultats parfois incomplets de ces traitements, notamment en ce qui concerne les séquelles.

Nous venons de voir que le mécanisme de l'anoxie anoxémique n'était pas le seul à entraîner une « souf-

france cellulaire » et que l'oxyde de carbone possédait bien d'autres propriétés morbides, notamment une toxicité propre par blocage des oxydations cellulaires et en particulier de la cytochrome oxydase.

Dans le but de favoriser la survie des cellules durant cette agression aux divers impacts qu'est l'intoxication au CO, nous avons été amenés à rechercher des drogues pouvant être utilisées en complément des traitements classiques. Un produit par ses propriétés pharmacodynamiques nous a paru intéressant: le PIRIDOXILATE.

CHAPITRE II

LE PIRIDOXILATE : GLYO 6^{R}

Dès 1943, Kleinzeller remarquait que l'acide glyoxylique diminue la consommation d'oxygène des tissus animaux.

Les expériences de Ruffo et ses collaborateurs en 1961 et en 1967 [179] [180] confirmées par celles de Temmerman et Gobert en 1970 démontrent sous l'influence du glyoxylate, un freinage de la respiration cellulaire, donc une diminution de la consommation d'oxygène sans diminution correspondante de l'énergie libérée.

Parmi les dérivés du glyoxylate, il en est un particulièrement intéressant : le PIRIDOXILATE.

Plan d'étude : I. — **Structure**

II. — **Propriétés pharmacodynamiques**

III. — **Toxicité**

IV. — **Présentation**

V. — **Conclusion**

I. — STRUCTURE

Le PIRIDOXILATE résulte de la combinaison à l'acide glyoxylique monohydraté :

$$(OH)_2 — CH — COOH$$

— de la piridoxine base :

$$C_8\ H_{11}\ NO_3$$

Le résultat en est l'association moléculaire sous forme de sel réciproque des hémiacétals glyoxyliques de la piridoxine en position 3 et 5 α.

Cette liaison hémiacétal est très hydrolysable si bien que les propriétés biologiques du PIRIDOXILATE vis-à-vis de la respiration cellulaire sont très voisines de celles de l'acide glyoxylique.

II. — PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

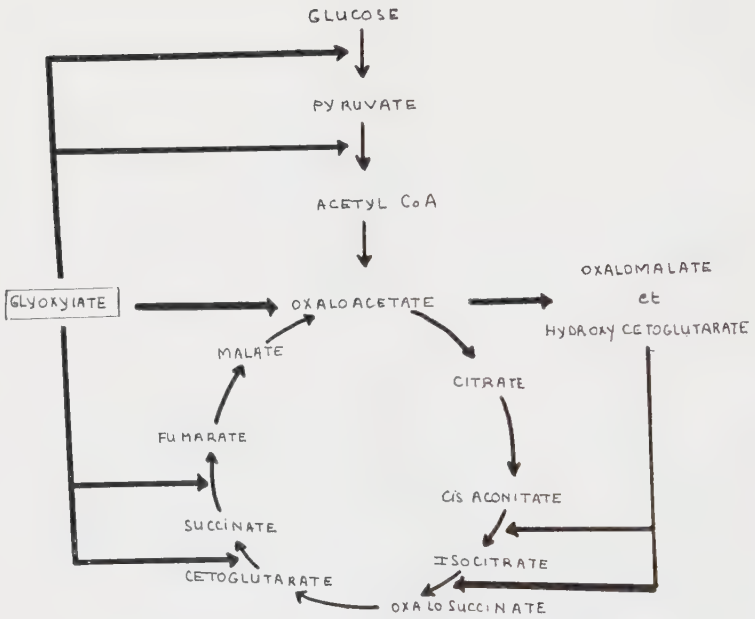
Le PIRIDOXILATE agit à l'intérieur même de la cellule, au niveau de son métabolisme intermédiaire.

Cette action se fait par le biais d'une inhibition s'exerçant au niveau de plusieurs enzymes du cycle tricarboxylique de Krebs, soit directement (deshydrogénase pyruvique, cétoglutarique et succinique), soit indirectement après combinaison avec l'oxaloacétate en oxalomalate ou avec le pyruvate en γ hydroxy-α-cétoglutarate (aconitase deshydrogénases isocitrique et cétoglutarique) [180].

Toutes ces inhibitions qui sont réversibles, coopèrent pour ralentir la vitesse du cycle, mais, elles ne modifient pas l'activité des enzymes de la phosphorylation.

Cette action assure ainsi une diminution de la consommation d'oxygène [177], sans diminuer la production d'énergie de la cellule.

Le PIRIDOXILATE peut donc permettre un méta-



Inhibitions multiples du cycle de Krebs par le GLYOXYLATE
(d'après Ruffo)

bolisme satisfaisant et, par là même, la survie de cellules particulièrement privées d'oxygène par ischémie, intoxication, etc.

III. — TOXICITE

— Toxicité aiguë

D.L. 50 chez le rat : 3350 mg/kg per os, soit 335 fois la dose thérapeutique préconisée chez l'homme.

— Toxicité chronique

Le PIRIDOXILATE administré par sondage gastrique chez le rat, chaque jour pendant 6 mois à des doses à 6 et 76 fois la dose maximale conseillée en thérapeutique humaine n'a donné lieu à aucune mortalité ni aucune symptomatologie toxique.

La tolérance digestive est excellente.

IV. — PRESENTATION

Le produit est présenté sous forme de lyophilisat de PIRIDOXILATE injectable à raison de 200 mg par flacon à dissoudre extemporanément dans 5 ml d'eau distillée.

La posologie recommandée est de 2 à 4 flacons par 24 heures, soit 400 à 800 mg.

V. — CONCLUSION

Freinage du cycle de Krebs, diminution de la consommation d'oxygène, mobilisation métabolique de substrats riches en énergie, augmentation de la résistance cellulaire à l'anoxie ; toutes ces propriétés dégagées de l'étude pharmacodynamique du PIRIDOXILATE nous ont amenés à expérimenter ce produit à titre complémentaire dans le traitement des intoxications aiguës oxycarbonées.

CHAPITRE III :

ETUDE CLINIQUE

I. — **Facteurs de gravité immédiate**

II. — **Facteurs d'évolution**

III. — **Protocole d'utilisation du Piridoxilate**

IV. — **Résumé des observations cliniques**

V. — **Tableaux récapitulatifs**

VI. — **Résultats**

VII. — **Conclusion**

Nous limiterons notre travail aux intoxications aiguës « graves » par l'oxyde de carbone. Le caractère de gravité étant souvent subjectif, nous considèrerons seulement les dossiers de sujets dont l'état lors de leur hospitalisation a nécessité une assistance ventilatoire.

— 16 dossiers de malades admis dans le Service de Réanimation Respiratoire ont été retenus :

- 8 ont été traités par l'O.H.B. et ont reçu en complément du PIRIDOXILATE.
- 3 ont été traités par l'O.H.B. seul.
- 5 enfin ont été traités par oxygène normobare : il s'agit là de dossiers antérieurs à la mise en service du caisson d'O.H.B.

— Nous n'avons pas voulu faire une étude clinique détaillée de ces observations, mais nous nous sommes fixés deux objectifs :

- **Premier objectif :**

Dégager des critères de gravité tout au long de l'histoire de ces intoxications oxycarbonées.

La reprise des observations nous montrera que si dans l'ensemble on a une bonne vue du problème du début de l'intoxication jusqu'à la fin de l'hospitalisation, il n'en est pas de même en ce qui concerne le devenir ultérieur et les éventuelles séquelles.

Nous n'aurons donc pas une vue globale de la situation à long terme, ceci étant lié au fait que trop peu de malades reviennent à la Consultation du Service à distance de leur sortie et sont peut-être revus ailleurs.

- **Deuxième objectif :**

Essayer d'apprécier les effets du PIRIDOXILATE utilisé en complément de l'O.H.B. dans les intoxications oxycarbonées aiguës.

— Notre étude comprendra :

- une revue de la littérature concernant les facteurs de gravité cliniques et paracliniques, et l'évolution.
- Un résumé de nos observations suivi d'un tableau récapitulatif.
- Nos résultats et conclusions.

I. — FACTEURS DE GRAVITE IMMEDIATE

A) FACTEURS FAVORISANTS

— L'âge du sujet (plus de 50 ans)

— une exposition prolongée au toxique (plus de 6 heures)

— le temps écoulé entre la découverte de l'intoxiqué et le début du traitement à l'hôpital

— les tares associées

— probablement une susceptibilité individuelle variant d'un sujet à l'autre,

sont autant de facteurs qui interviennent dans la gravité du tableau clinique initial.

Nous n'avons pas retenu le sexe du sujet qui n'a guère d'intérêt.

B) LA GRAVITE DU TABLEAU CLINIQUE

La gravité du tableau clinique est appréciée sur la constatation de signes neurologiques, respiratoires et circulatoires.

1) Signes neurologiques

- **Le niveau de conscience**

Nous avons établi son appréciation sur la cotation des comas proposée par Dechaume J. et Jouvet M. [49]. Cette cotation a l'intérêt de reposer sur une série de tests simples, facilement reproductibles, permettant d'éviter de trop grandes différences d'appréciation subjective selon les observateurs.

Elle permet d'autre part, une classification plus précise des états de conscience et une plus grande clarté dans la surveillance de leur évolution, alors que les termes imprécis souvent employés ne correspondent pas toujours à une séméiologie bien déterminée.

L'activité de la conscience est étudiée sous ses quatre aspects essentiels :

* *La perceptivité* (P) : capacité de répondre à des stimuli complexes.

Elle met en œuvre des mécanismes nerveux acquis et nécessite l'intégrité du cortex cérébral.

Elle fait intervenir des stimuli complexes : parole, écriture, conditionnement simple dans le cas du clignement à la menace.

Selon les déficits de perceptivité on distingue 5 catégories :

— P_1 : sujets normaux

— P_2 : Le malade est incapable de se situer dans le temps et l'espace; mais il est capable de faire un calcul mental, de cligner des yeux à la menace, de répondre aux ordres verbaux.

Ce stade correspond à l'ancienne obnubilation.

— P_3 : le malade est incapable de calculer, de citer 6 noms de fleurs; mais il répond aux ordres verbaux simples et cligne des yeux à la menace.

C'est l'ancienne « torpeur ».

— P_4 : disparition de toute perceptivité des fonctions de mémorisation et de conditionnement cortical. Il persiste le clignement à la menace.

C'est l'ancien coma vigil.

— P_5 : perceptivité impossible.

* *La réactivité aspécifique* (R)

Son exploration nécessite l'intégrité de la fonction acoustique. Il faut donc la faire précéder de la recherche du réflexe cochléopalpébral.

Selon les réponses, elle est côtée :

— R_1 : persistance de la réaction d'orientation (le sujet tourne les yeux puis la tête du côté de l'appel).

— R_2 : abolition de la précédente, mais persistance de la réaction d'éveil (le sujet ouvre les yeux à l'audition d'un bruit violent).

— R_3 : abolition des deux précédentes. Ce stade traduit une atteinte du tronc cérébral et du thalamus.

Si la réaction d'éveil est difficile à interprêter cliniquement, il est bon de s'aider des tracés électroencéphalographiques [81].

* *La réactivité à la douleur* (D)

Elle se manifeste par trois réponses (mimique faciale, réaction d'éveil et retrait du membre) après stimuli douloureux (manœuvre de Pierre Marie et Foix, pincement du mamelon).

Selon les réponses, elle est cotée :

— D_1 : réactivité normale

— D_2 : persistance d'une réaction d'éveil et de retrait mais la mimique fait défaut.

— D_3 : seul le retrait du membre est observé.

— D_4 : aucune réaction motrice à la douleur.

Elle met en jeu le rhinencéphale, le thalamus, une partie du mésencéphale.

Il faut noter que le retrait du membre ne nécessite parfois qu'une intégrité médullaire.

* *La réactivité végétative :*

Elle est explorée par la manœuvre de Pierre Marie et Foix qui entraîne des modifications du rythme respiratoire et cardiaque.

On distingue deux groupes :

— V_1 : le stimulus douloureux entraîne des modifications neuro-végétatives.

— V_2 : aucune réaction.

Son niveau d'étude est ponto-bulbaire.

• **Les troubles du tonus musculaire** constituent un élément de pronostic défavorable.

L'hypotonie est moins fréquente que l'hypertonie mais elle est beaucoup plus péjorative. Le type d'hypertonie (décérébration ou décortication) ne semble pas intervenir dans l'évolution.

La survenue sur un fond d'hyper ou d'hypotonie globale de crises d'hypertonie extrême avec hyperpnée, troubles vasomoteurs, sueurs profuses, doit être considéré comme grave car précédant presque toujours un œdème pulmonaire [116].

• **Les troubles réflexes :**

Les réflexes ostéotendineux présentent des modifications grossièrement parallèles à celles du tonus :

— aréflexie tendineuse rencontrée dans le cadre d'une hypotonie générale et associée à un réflexe cutané plantaire indifférent.

— hyper-réflectivité tendineuse associée à d'autres signes pyramidaux indiscutables : hypertonie et signe de Babinski le plus souvent bilatéral.

L'abolition des réflexes oculaires (cornéen et pupillaire) peut aussi être retenu comme un élément de mauvais pronostic.

Remarque : Bour [27] signale que les modifications du réflexe cutané plantaire peuvent se voir quel que soit l'état de conscience.

• **Les dérèglements thermiques :**

D'origine neuro-végétative. Ils sont à type :

— d'hyperthermie, ou

— d'hypothermie.

L'hyperthermie est généralement de pronostic plus mauvais que l'hypothermie moins fréquemment rencontrée.

2) Les signes respiratoires :

On apprécie leur importance par la recherche :

• d'encombrement bronchique par hypersécrétion. Il est très fréquent et contribue à aggraver l'anoxie;

• de troubles du rythme à type d'hypoventilation, avec parfois rythme de Cheyne-Stokes, plus grave que l'hyperventilation habituelle.

• d'œdème pulmonaire, plus rare mais particulièrement dramatique, dont la survenue d'emblée semble traduire une origine toxique [97].

3) Signes cardio-vasculaires

• Le pouls : petit et rapide

• Les modifications de la tension artérielle : le collapsus cardiovasculaire initial a un caractère péjo-

ratif. Il est fréquent et s'accompagne parfois d'insuffisance rénale fonctionnelle [73].

Il est peut-être en rapport avec les manifestations hypertoniques musculaires, créant ainsi une insuffisance circulatoire relative, comme l'a signalé Diamant-Berger [53].

En fait, l'interprétation de toute manifestation cardio-circulatoire nécessite une mise au clair urgente de tout problème respiratoire, et la correction de l'anoxie suffit bien souvent à rétablir la situation.

Tels sont les signes cliniques de gravité que nous avons retenu. Ils témoignent de la nécessité urgente d'entreprendre des gestes salvateurs de réanimation cardio-respiratoire.

Remarque : Nous n'avons pas signalé la présence de troubles cutanés et musculaires à type de lésions ischémiques au niveau des points de contact, puisqu'ils sont le fait d'une exposition prolongée à l'atmosphère toxique (facteur de gravité retenu).

Néanmoins de telles lésions peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë par un mécanisme comparable à celui du « crush syndrom » [9].

C) CRITERES BIOLOGIQUES DE GRAVITE

Nous avons attaché une valeur péjorative à l'existence d'une acidose sanguine et d'une baisse de la saturation du sang artériel en oxygène.

1. L'acidose métabolique fréquemment rencontrée est due à l'accumulation de métabolites acides comme dans toute anoxie.

Pour Goulon [73], la mortalité des formes graves s'est élevée de 15 % lorsque le pH était inférieur à 7,25; et Bertrand-Hardy [12] dans sa thèse notait que les cas d'acidose métabolique se recrutaient en plus grand nombre parmi les malades dont l'état de conscience était gravement atteint.

2. De la même manière, Goulon signale une élévation du taux de mortalité sensiblement dans les mêmes proportions lorsque la saturation du sang artériel en oxygène est inférieure à 80 %.

Cependant, il faut noter que l'étude de la valeur pronostique de ces données biologiques est souvent rendue difficile, les patients ayant fait l'objet d'un traitement à l'oxygène durant leur transport à l'hôpital.

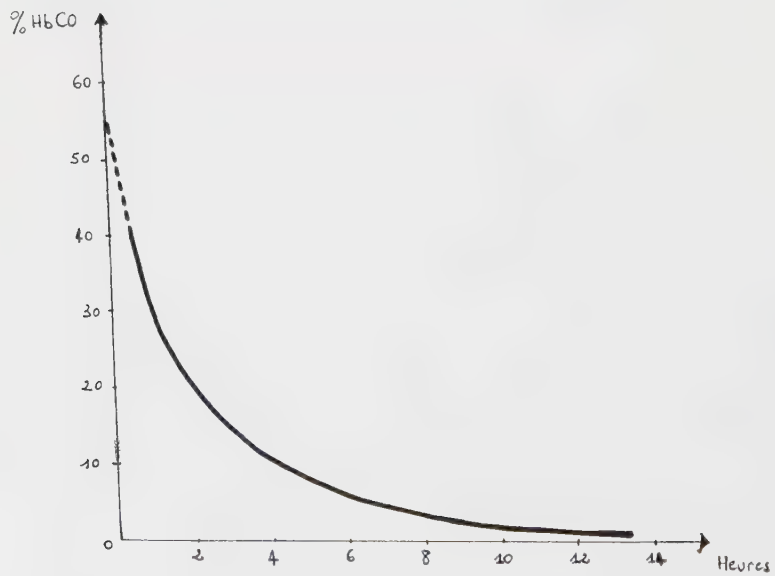
Nous n'avons pas donné de signification particulière à l'hyperleucocytose sanguine et à la polynucléose neutrophile précoce qui sont constatées en l'absence de surinfection patente.

De même, le taux de CO sanguin doit être interprété [150]. Il n'a pas de valeur pronostique en lui-même :

- S'il est important on peut considérer que l'intoxication a été violente.

Mais il faut faire intervenir également la durée de l'intoxication et il est souvent difficile d'avoir des précisions sur ce point.

- A l'opposé, dans certains cas, le taux d'oxyde de carbone à l'arrivée est normal, nul ou très faible.



Courbe traduisant la chute du taux de CO Hb sous oxygène en fonction du temps en heures
(d'après Wilheim Bren)

Ce taux faible ne veut pas dire que le malade n'a pas été fortement intoxiqué, car d'une part la source de CO a pu se tarir et le comateux, s'il est découvert tardivement a pu éliminer tout son oxyde de carbone et se trouve alors dans un coma post anoxique pur; d'autre part le taux constaté à l'entrée à l'hôpital est celui obtenu après réanimation sur les lieux du sinistre. Or, sous l'influence de l'oxygénothérapie, le taux d'oxyde de carbone retrouvé dans le sang diminue très rapidement.

II. — FACTEURS D'EVOLUTION

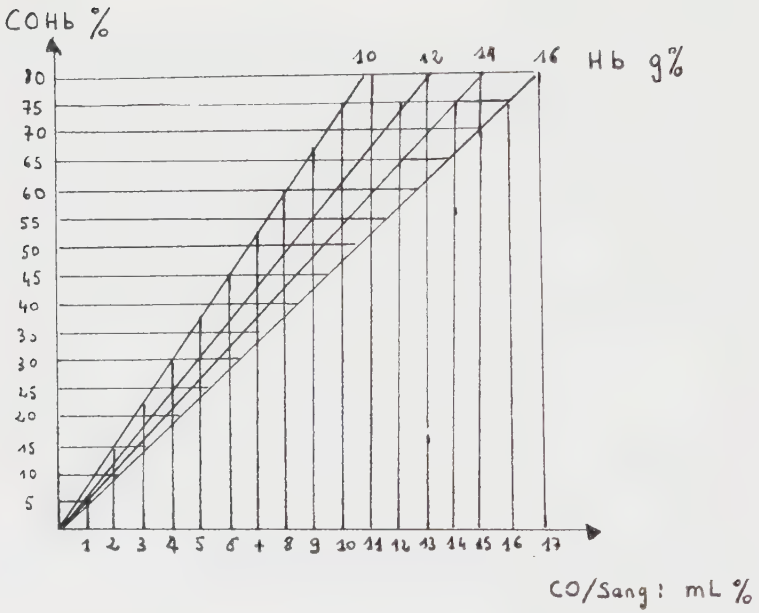
Nous avons retenu comme facteurs d'évolution :

A) Les mêmes FACTEURS CLINIQUES que ceux utilisés dans la recherche des critères de gravité avec étude des mêmes paramètres.

B) FACTEURS BIOLOGIQUES : *Le taux de CO sanguin,* qui comme nous l'avons dit ne permet pas de juger de la gravité d'une intoxication, mais est par contre très utile pour suivre l'évolution [169], et juger de l'efficacité du traitement dans la mesure où le taux initial est significatif.

L'oxycarbonémie normale est fixée à 0,4 ml pour 100 ml de sang. Mais elle est considérée comme normale tant qu'elle est inférieure à 1 ml pour 100 ml de sang, ceci pour tenir compte des différentes causes d'augmentation non pathologique du taux de CO : fumée de cigarette (elle contient 4 % de CO), et de l'oxycarbonémie endogène qui serait augmentée dans certains processus pathologiques (hémolyses, brûlures importantes).

Le taux de CO est donné en ml pour 100 ml de sang. Il peut être converti en pourcentage de carboxyhémoglobine grâce au diagramme établi par Zorn.



Relation entre le pourcentage de COHb et la quantité de CO dans le sang en ml % en fonction de la teneur du sang en Hb (d'après Zorn).

C) FACTEURS PARACLINIQUES :

1) Electrocardiogramme

De nombreuses publications sont venues préciser les altérations électrocardiographiques au cours des intoxications par l'oxyde de carbone.

Souvent latentes, elles ne sont découvertes que grâce à des examens systématiques. Ces altérations sont à interpréter en fonction de l'âge du malade et des anomalies antérieures qu'il pouvait présenter.

— Des troubles précoces sont observés. Leur évolution est des plus variable [76], mais le plus souvent ces anomalies sont spontanément régressives [6].

Ces altérations électrocardiographiques consistent en :

• l'apparition de troubles de la repolarisation à type d'ischémie sous-épicardique ou sous-endocardique isolée ou associée à des signes de lésion. Parfois de véritables tracés d'infarctus du myocarde sont constatés.

• la survenue de troubles du rythme ou de la conduction est beaucoup plus rare.

Ces troubles électrocardiographiques sont sans parallélisme avec la gravité de l'intoxication et ses conséquences cliniques comme l'ont signalé Bour [26] et Goulon [73].

— Mais on connaît également l'existence d'accidents cardiaques retardés où l'électrocardiogramme reste pendant deux ou trois jours normal et devient pathologique par la suite [29].

2) Electroencéphalogramme

— Dans le cas d'intoxications aiguës sévères à l'oxyde de carbone, l'électroencéphalogramme montre généralement un ralentissement global de l'activité cérébrale, parfois très accentué (1 à 2 cycles/seconde), d'autres fois modéré et traduisant une « souffrance cérébrale » intense [81].

Parfois on note des ondes triphasiques comme dans certains comas hyperammoniémiques.

— Dans les cas d'intoxications plus modérées, le rythme de base persiste mais est ralenti, parfois entrecoupé par des ondes lentes diffuses prédominant dans les régions antérieures.

Ces anomalies électriques sont généralement en rapport avec un élément dysmétabolique important (à savoir les perturbations engendrées par le CO sur le métabolisme cellulaire) et sont réversibles en quelques jours. Elles sont parallèles dans la période aiguë au niveau de conscience. Cependant, si cet état dysmétabolique persiste, on assiste à une aggravation secondaire de l'électroencéphalogramme après une amélioration transitoire [66].

Tels sont les facteurs évolutifs que nous avons considérés.

Nous les avons complétés par *un « bilan de réanimation »* comprenant une étude de

— la **durée de coma**
— la **durée de ventilation artificielle**
— du **nombre de séances d'O.H.B.**
— et de la **durée d'hospitalisation**.

Cette étude nous donne une idée rétrospective de la gravité de l'intoxication, mais aussi un aspect synthétique et précis de la durée d'évolution.

III. — PROTOCOLE D'UTILISATION DU PIRIDOXILATE

Nous avons utilisé le PIRIDOXILATE injectable dans 8 cas d'intoxications oxycarbonées aiguës sévères.

La dose moyenne administrée a été de 1 200 mg par 24 heures jusqu'à l'apparition de signes cliniques de réveil.

Nous avons fait dès l'arrivée 400 mg de PIRIDOXILATE introduits dans le premier flacon de 500 ml de perfusion, le reste de la dose étant réparti régulièrement sur les 24 heures et introduits dans les flacons suivants.

Les examens complémentaires : électrocardiogramme et électroencéphalogramme ont été effectués dès l'arrivée du patient puis 24 heures après.

Nous nous sommes toujours abstenus d'utiliser parallèlement d'autres drogues pouvant agir sur le métabolisme cellulaire en dehors de l'oxygénothérapie hyperbare.

Dans les limites d'étude ainsi définies, nous nous sommes attachés à recueillir des critères cliniques et évolutifs aussi rigoureux que possible.

IV. — RESUME DES OBSERVATIONS

*** CAS N° 1**

M. R. F..., 57 ans.

— Intoxication volontaire : gaz de ville plus barbituriques.

— Durée d'exposition : 2 heures.

- Temps écoulé entre la découverte et le traitement au Bloc de Réanimation Respiratoire : 1 heure 30 minutes.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_4 V_2$, hypotonie et aréflexie hypothermie à 35°.
  • Encombrement respiratoire : intubée et ventilée artificiellement.
  • TA : 13/9, pouls : 90.
  pH : 7,21.
— Traitée dès l'arrivée par O.H.B. et PIRIDOXILATE.
— Evolution favorable.
  Durée d'hospitalisation : 2 jours.

*** CAS N° 2**

M. P. L..., 43 ans.

— Intoxication accidentelle par appareil à infra-rouge fonctionnant au gaz butane dans une pièce sans aération
— Durée d'exposition : 12 heures.
  • Temps écoulé entre la découverte et le traitement : 7 heures.
— Transféré en ambulance de Villefranche-de-Rouergue (12) sous oxygène.
— A l'arrivée : coma $P_5 R_3 D_3 V_2$, hypertonie généralisée et signe de Babinski bilatéral, hyperthermie à 38,5°.
  • Encombrement respiratoire majeur. — Intubé et ventilé à l'appareil Engström.
  • Taux de CO : 1,6 ml pour 100 ml de sang.
— Traité par O.H.B. et PIRIDOXILATE.
— Evolution favorable.
  Durée d'hospitalisation : 4 jours.

*** CAS N° 3**

M. M. L..., 8 ans.

— Intoxication accidentelle par un appareil à infra-rouge fonctionnant au gaz butane.
— Durée d'exposition : 12 heures.
  • Temps écoulé entre la découverte et le traitement : 7 heures.
— Transféré en ambulance de Villefranche-de-Rouergue (12) sous O_2.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_3 V_2$, hypertonie importante, signe de Babinski bilatéral, hyperthermie à 38°.
Encombrement pulmonaire majeur associé à un poumon de choc par inhalation.
Tachycardie à 180.
Taux de CO normal.

— Traitement :
- Intubation et assistance respiratoire.
- O.H.B. et PIRIDOXILATE.

— Evolution favorable.
Durée d'hospitalisation : 4 jours.

*** CAS N° 4**

M^me^ G. L..., 42 ans.

— Intoxication accidentelle par un appareil à infrarouge fonctionnant au gaz butane.

— Durée d'exposition : 12 heures.
Temps découverte-traitement : 7 heures.

— Transférée en ambulance de Villefranche-de-Rouergue (12) sous O_2.

— A l'arrivée : coma $P_4 R_3 D_3 V_2$, hypertonie, signe de Babinski bilatéral.
- Troubles du rythme respiratoire et encombrement.
- Hypertension à 16/11 pouls à 140.
- Taux de CO : 1,5 ml pour 100 ml de sang.

— Traitement :
- Intubation et assistance respiratoire.
- O.H.B. et PIRIDOXILATE.

— Evolution favorable.
Durée d'hospitalisation : 4 jours.

*** CAS N° 5**

M. S. S..., 47 ans.

— Intoxication accidentelle par braséro. A été découvert sur les lieux du drame plusieurs jours après l'intoxication.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_3 V_1$, hypertonie majeure et aréflexie.

- Troubles du rythme et encombrement respiratoire.
- Tachycardie à 120. T.A. : 15/10.
- Ecchymoses multiples.
- Hypokaliémie.

— Traitement :
- Intubation et assistance respiratoire, puis trachéotomie.
- O.H.B. et PIRIDOXILATE.

L'E.E.G. était pertubé d'emblée et ne s'est pas modifié jusqu'au décès le 11e jour. Il semble que ce sujet ait été victime d'un coma post-intoxication pris trop tard.

*** CAS N° 6**

M. A. C..., 20 ans.

— Intoxication accidentelle par le gaz d'évacuation d'une voiture.

— Durée d'exposition : 7 heures.
Temps écoulé entre la découverte et le traitement : 1 heure 45 minutes.

— Intubé et ventilé à l'ambu sous oxygène pendant le transport par le S.A.M.U.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_2 V_1$, hypertonie majeure.
- Tachycardie modérée à 120, T.A. normale.
- pH à 7,28; SaO_2 : 69.
- Taux de CO normal.

— Traitement :
- Poursuite de la ventilation artificielle.
- O.H.B. et PIRIDOXILATE.

— Evolution favorable.
Durée d'hospitalisation : 6 jours.

*** CAS N° 7**

M. B..., 25 ans.

— Intoxication accidentelle dans une pièce chauffée par un fourneau.

— Durée d'exposition : 12 heures.
Découvert en arrêt respiratoire, il a reçu le bouche à bouche pendant 1 heure puis a été transféré de Saint-Gaudens sous oxygène.

— A l'arrivée : coma : P_4 R_3 D_1 V_1; hypertonie et signes de décérébration, hyper-reflectivité.
  - pH à 7,35.
  - Taux de CO : 3,2 ml pour 100 ml de sang.

— Traitement :
  - Intubé et ventilé artificiellement pendant une très brève période.
  - O.H.B. et PIRIDOXILATE.

  A présenté au 3e jour des troubles ECG, à type d'extrasystoles ventriculaires et de courant de lésion, disparaissant spontanément au 16e jour.

— Evolution : séquelles neurologiques se traduisant par des phénomènes de chute sans perte de connaissance.
Durée d'hospitalisation : 18 jours.

*** CAS N° 8**

Mlle D. R..., 22 ans.

— Intoxication accidentelle par les gaz d'évacuation d'une voiture.

— Durée d'exposition : 7 heures.
Temps découverte-traitement : 1 heure 45 minutes.

— A l'arrivée : coma : P_5 R_3 D_1 V_1, hypertonie généralisée.
  - Encombrement respiratoire important.
  - Tachycardie à 100, T.A. normale.
  - pH : 7,30, SaO_2 : 67 %.
  - Taux de CO normal à l'entrée.

— Traitement :
  - Intubation.
  - O.H.B. et PIRIDOXILATE.

— Evolution favorable.
Durée d'hospitalisation : 5 jours.

*** CAS N° 9**

Mme M. O. T..., 57 ans.

— Intoxication accidentelle par CO provenant d'un poêle à charbon.

— Durée d'exposition inconnue.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_4 V_1$ avec hypertonie majeure et troubles respiratoires.
Traitée 4 jours par O.H.B. à Garches. Puis transférée à Versailles, elle a présenté une amélioration progressive durant 8 jours suivie d'une aggravation secondaire clinique et électrocardiographique. En même temps sont apparus des signes E.C.G. d'ischémie diffuse et des épisodes d'alternance d'hypotonie et hypertonie musculaire.

Pour raisons familiales, est transférée dans cet état à Toulouse. Trachéotomisée dès l'arrivée elle est mise sous respirateur.

Après des épisodes de distorsions hydro-électrolytiques majeures elle meurt dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire accompagné d'hyperthermie.

*** CAS N° 10**

M. J. M..., 12 ans.

— Intoxication accidentelle par un braséro.

— Durée d'exposition : 10 heures.
Temps découverte-traitement : 12 heures.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_4 V_2$, hypotonie, et signe de Babinski bilatéral.
- Troubles respiratoires.
- Tachycardie à 140, T.A. à 12/9.
- Taux de CO à l'arrivée : 2,5 ml de CO pour 100 ml de sang.

— Traitement :
- Intubé et ventilé.
- O.H.B.

— Evolution clinique favorable, mais persistance à l'E.E.G. de pointe-ondes faisant craindre une comitialité secondaire.
Durée d'hospitalisation : 11 jours.

*** CAS N° 11**

M^lle M. J. M..., 17 ans.

— Intoxication accidentelle par un chauffe-bain.

— Durée d'exposition : 45 minutes.

Temps découverte-traitement : 20 minutes.

Réanimée sur place par les pompiers qui pratiquent un massage cardiaque externe et le bouche à bouche pendant 20 minutes, suivis d'oxygénothérapie pendant le transport.

— A l'arrivée : coma : $P_4 R_1 D_1 V_1$, hypotonie. Troubles du rythme respiratoire à type de pauses.
  • Tachycardie à 110, T.A. à 10/6.

  A présenté d'emblée des troubles E.C.G. à type de lésion et de bloc de branche droit qui ont régressé le 2e jour.

— Traitement :
  • Intubation et ventilation.
  • O.H.B.

— Evolution favorable.
Durée d'hospitalisation : 6 jours.

*** CAS N° 12**

Mme M. L..., 79 ans.

— Intoxication accidentelle par un fourneau.

— Durée d'exposition inconnue.

Oxygénothérapie par le S.A.M.U. pendant le transport à l'hôpital.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_1 V_1$, hypotonie importante, encombrement respiratoire et collapsus cardio-vasculaire.

A présenté au 2e jour des troubles E.C.G. à type de bloc de branche droit avec onde de lésion régressant au 4e jour.

L'E.E.G. était relativement peu perturbé.

— Traitement :
  • Intubée puis trachéotomisée.
  • Respiration artificielle sous oxygène pur.
  • Traitement anti-œdème cérébral.

— Evolution : décédée au 4e jour dans un tableau de collapsus.

*** CAS N° 13**

Mme M. L..., 85 ans.

— Intoxication accidentelle par un poêle à charbon dans une pièce exiguë.

— Durée d'exposition : 12 heures.
Temps : découverte-traitement : 1 heure.

— A l'arrivée :
- Coma $P_5 R_3 D_1 V_1$.
- Tachycardie à 120.
- Hypertension à 15/12 puis retour à une tension à 13/9 au 3e jour.
- Taux de CO : 11 ml pour 100 ml de sang.

— Traitement :
- Intubée et ventilée sous respirateur à l'oxygène pur.
- Traitement anti-œdème cérébral.

— Evolution : séquelles neurologiques imputables à une hypoxie sévère sur un cerveau de personne âgée.
Durée d'hospitalisation : 7 jours.

*** CAS N° 14**

M. T. P..., 76 ans.

- Intoxication accidentelle au gaz d'éclairage.

— Durée d'exposition inconnue.
Traité par oxygène durant son transfert à l'hôpital.

— A l'arrivée : coma $P_5 R_2 D_1 V_1$, hypertonie, signe de Babinski.
- Troubles respiratoires majeurs avec O.A.P. dès l'arrivée.
- Hypertension à 18/12, chutant à 13/8 au 3e jour.
- Taux de CO normal.

— Traitement :
- Intubée et ventilée à l'oxygène pur.
- Traitement anti-œdème cérébral.

— Evolution favorable.
Durée d'hospitalisation : 7 jours.

*** CAS N° 15**

Mme M. R..., 24 ans.

— Intoxication accidentelle par un poêle à butane.

— Durée d'exposition : 4 heures.
Temps écoulé entre la découverte et le traitement : 5 heures.

— A l'arrivée : coma $P_5 R_3 D_1 V_1$, hypertonie généralisée.
  - Hyperthermie.
  - Troubles respiratoires à type d'encombrement bronchique et d'œdème pulmonaire.
  - Tachycardie à 150.

— Traitement :
  - Intubée et ventilée à l'oxygène pur.
  - Traitement anti-œdème cérébral.

— Evolution : séquelles neurologiques à type de céphalées et troubles de la mémoire avec un E.E.G. de sortie encore perturbé.
Durée d'hospitalisation : 4 jours.

*** CAS N° 16**

M. S. B..., 27 ans.

— Intoxication accidentelle par un braséro.

— Durée d'exposition inconnue.
Transporté à l'hôpital, par les pompiers, sous oxygène.

— A l'arrivée : coma : $P_5 R_3 D_1 V_1$, agité, hypertonique. Hyper-reflectivité et signe de Babinski bilatéral. Mouvements de décérébration.
  - Hyperthermie à 38,6°.
  - Troubles respiratoires importants.
  - Tachycardie à 160, collapsus à 10/5.
  - Taux de CO : 3,5 ml pour 100 ml de sang.

— Traitement : Intubé puis trachéotomisé et ventilé sous oxygène pur.

— Evolution : séquelles neurologiques importantes à type de paraplégie à tendance régressive.
Durée d'hospitalisation : 14 jours.

V. — TABLEAUX RECAPITULATIFS

Tableau n° 1 : **Facteurs de gravité immédiate.**

Tableau n° 2 : **Evolution ultérieure.**

Tableau n° 3 : **Bilan de réanimation.**

FACTEURS DE GRAVITE IMMEDIATE

Cas	Circonstances étiologiques	Facteurs favorisants			Cliniques									Biologiques	
					Neuro.				Resp.			Circ.			
		Age (ans)	Durée expos. (h)	Temps découv. traité	Conscience	Tonus	R.O.T. Babinski	Tp (°)	Trouble rythme	Encomb.	O.A.P	π	T.A.	pH	S_aO_2 (%)
Cas n°1	gaz de Ville	57	2	1h30	$P_5R_3D_4V_2$	↙	↙	35	+	+		90	13/9	7,21	100
Cas n°2	app. Infra. Rouge Butane	43	12	7	$P_5R_3D_3V_2$	↗	B	38°5	+	+		110	16/8	7,41	97
Cas n°3	app Infra Rouge Butane	8	12	7	$P_5R_3D_3V_2$	↗↗	B	38°6	+	+	+	180	12/8		
Cas n°4	app Infra Rouge Butane	42	12	4	$P_4R_3D_3V_2$	↗	↙ B	36°5	+	+		140	16/11	7,41	99
Cas n°5	Brasérp	47	plusieurs jours		$P_5R_3D_3V_1$	↗↗	↙	37°8	+	+		120	15/10	7,41	89
Cas n°6	gaz echapp. voiture	20	7	1h45	$P_5R_3D_2V_1$	↗↗		37°4	+	++		120	12/8	7,28	69
Cas n°7	Fourneau	25	12	12	$P_4R_3D_1V_1$	↗↗	↗	37°2		+		90	12/7	7,35	94
Cas n°8	gaz echapp. voiture	22	7	1h45	$P_5R_3D_1V_1$	↗↗		37°		++		100	11/8	7,30	67
Cas n°9	poêle charbon	57			$P_5R_3D_4V_2$	↗↗		+	+	+					
Cas n°10	Brasero	12	10	12	$P_5R_3D_4V_2$	↙	B	37°	+	+		140	12/9	7,39	98
Cas n°11	chauffe-eau	17	0h45'	0h20'	$P_4R_2D_2V_1$	↙	↗	37°	++			110	10/6		
Cas n°12	Fourneau	79		5	$P_5R_3D_2V_1$	↙↙		37°		+		80	10/7		
Cas n°13	Poêle charbon	85	12	1	$P_5R_3D_2V_1$	↙↙		37°	+			120	15/12		
Cas n°14	gaz d'éclairage	76		5	$P_5R_2D_2V_1$	↗↗	B	37°	+	++	++	80	18/12		
Cas n°15	Poêle à Butane	24	4	5	$P_5R_3D_2V_1$	↗↗		39°		++	+	150	10/7		
Cas n°16	Brasero	27		1	$P_5R_3D_1V_1$	↗	↗ B	38°6	++			160	10/5	7,41	99

O.H.B + GLYO 6

O.H.B

O_2

Tonus : - augmenté : ↗ - très augmenté : ↗↗
- diminué : ↘ - très diminué : ↘↘

Les Durées sont exprimées en heures

Reflexes ostéo-Tendineux : augmentés : ↗ diminués : ↘

- signe de Babinski : B

TABLEAU N° 1

TABLEAU N° 2

Cas	EVOLUTION ULTÉRIEURE (Dates en jours après découverte de l'intox.)						
	Neurologique			Respir.	C. Vasc.	Biol.	Remarques
	Dates guérison de			Ventilation normale :	Anomalies E.C.G.	Normalis. taux CO	
	Coma	Neurol.	E.E.G.				
Cas n° 1	1 j	1 j	5 j	1 j	0	1 j	association toxique probable
Cas n° 2	1 j	1 j	4 j	1 j	0	2 j	
Cas n° 3	1 j	2 j	4 j	1 j	0	1 j	
Cas n° 4	2 j	3 j	4 j	1 j	0	1 j	
Cas n° 5	Décès 11 j	—	—	trachéo	—	2 j	Délai intox.-découverte trop important.
Cas n° 6	3 j	2 j	10 j	2 j	0	normal à l'entrée	
Cas n° 7	4 j	4 j	16 j	4 j	3 j	2 j	Séquelle neuro : syndrome vertigineux
Cas n° 8	3 j	2 j	5 j	1 j	0	normal à l'entrée	
Cas n° 9	Décès 40 j	—	—	trachéo	9 j	—	Aggrav. Second. neuro + C. vasc.
Cas n° 10	3 j	2 j	11 j séquelles	3 j	0	2 j	Séquelles EEG : pointe - ondes
Cas n° 11	2 j	1 j	3 j	1 j	1 j	—	
Cas n° 12	Décès 4 j	—	—	trachéo	2 j	—	normalisation ECG le jour du décès
Cas n° 13	2 j	0	7 j séquelles	5 j	2 j	2 j	Séquelle neuro = état confusionnel
Cas n° 14	1 j	1 j	6 j	2 j	0	normal à l'entrée	
Cas n° 15	3 j	3 j	5 j séquelles	2 j	0	2 j	Séquelle neuro. = troubles mémoire
Cas n° 16	5 j	3 j	8 j séquelles	7 j trachéo	0	2 j	Séquelles neuro. = paraplégie régressive

O.H.B + GLyo 6

O.H.B.

O_2

TABLEAU N° 3

Cas	BILAN DE RÉANIMATION					EVOLUTION
	Durée Intubation	Durée ventilation artificielle	Durée Coma	Durée hospitalisation	Seances O.H.B (nombre)	Guerison (G) Décès (D) Sequelles (S)
Cas n° 1	18 h	16 h.	1 j	2 j	1	G
Cas n° 2	20 h	9 h	1 j	4 j	2	G
Cas n° 3	18 h	6 h	20 h.	4 j	3	G
Cas n° 4	17 h	9 h	1 j	4 j	1	G
Cas n° 5	4 j + 7 j trachéo.	11 j	11 j	11 j	11	D
Cas n° 6	1 j + 12 h	18 h	3 j	6 j	5	G
Cas n° 7	4 j	1 h	4 j	18 j	13	S
Cas n° 8	7 h		2 j	5 j	3	G
Cas n° 9	30 j + 10 j trachéo.	40 j	40 j	43 j	4	D
Cas n° 10	3 j	1 j + 16 h	3 j	11 j	11	S
Cas n° 11	3 h	3 h	1 j	6 j	1	G
Cas n° 12	1 j + 3 j trachéo.	4 j	4 j	4 j		D
Cas n° 13	5 j	4 j	2 j	7 j		S
Cas n° 14	2 j	18 h	1 j	7 j		G
Cas n° 15	1 j + 6 h	1 j + 6 h	3 j	4 j		S
Cas n° 16	1 j + 6 j trachéo.	5 j	5 j	14 j		S

VI. — RESULTATS

Avant d'aborder l'analyse de ces résultats, il nous semble bon de signaler qu'il ne s'agit pas d'une étude statistique étant donné le faible nombre de dossiers dont nous disposions dans le cadre du travail fixé au départ : Intoxications aiguës oxycarbonées « graves ». Nous rappellerons que le critère de gravité retenu pour la sélection des observations était la nécessité d'une assistance ventilatoire au moment de l'admission de l'intoxiqué au Centre de Réanimation Respiratoire.

Ces restrictions étant faites, l'analyse des 16 dossiers nous a permis de faire une *première constatation intéressante : la nette amélioration des résultats sous-oxygène hyperbare.*

— oxygène hyperbare : 11 cas

— 7 guérisons
— 2 séquelles
— 1 décès

— oxygène normobare : 5 cas

— 1 guérison
— 3 séquelles
— 1 décès

— Parallèlement, bien que l'on ne puisse pas tirer de conclusions formelles du fait de l'échantillonnage vraiment trop restreint, *les résultats obtenus sous oxygène hyperbare associé au PIRIDOXILATE sont meilleurs que sous oxygène hyperbare seul.*

— Par ailleurs, la disproportion entre les résultats obtenus par oxygenothérapie normo et hyperbare font que, lorsque l'on cherche à dégager des facteurs de pronostic, on est obligé d'homogénéiser les observations.

Nous ne retiendrons donc désormais que les dossiers de malades traités par oxygénothérapie hyperbare (11 cas).

Nous allons envisager successivement :

— les facteurs de gravité immédiate,

— les facteurs de gravité évolutive.

Dans un but de clarification, nous considèrerons seulement deux avenues évolutives :

— guérison complète (G) : 7 cas

— décès ou séquelles (DS) : 4 cas
dont : 2 Décès (D)
2 Séquelles (S).

A) FACTEURS DE GRAVITE IMMEDIATE (que l'on peut dégager, dès l'admission de l'intoxiqué à l'hôpital.)

1. — Circonstances étiologiques et age

Nous n'avons rien de significatif à noter dans les limites de notre étude. Mais il est évident que ces facteurs ne semblent pas devoir être négligés, surtout l'âge (au-delà de 70 ans).

2. — La durée d'exposition

— groupe G : 8 heures

— groupe DS : 12 heures, excepté pour le cas n° 5 : plusieurs jours.

La durée d'exposition joue donc un rôle, mais tout aussi important nous semble être le facteur suivant :

3. — Délai entre la découverte de l'intoxiqué et son admission a l'hopital.

— groupe G : 4 heures

— groupe DS : 12 heures; un tel chiffre avec les moyens de secours dont nous disposons ne devrait plus être noté.

4. — Parmi les facteurs cliniques

• **Neurologiques**

* *Conscience :* on est frappé par l'homogénéité de l'échantillonnage qui ne permet pas de tirer de conclusion.

* *Troubles du tonus et des réflexes :* Ici aussi, on ne note pas de différence significative, notamment, l'hypotonie facteur décrit comme très péjoratif a été

retrouvée : 1 fois dans le groupe : DS
2 fois dans le groupe : G

• **Les troubles respiratoires** sont un facteur de gravité indiscutable, c'est pour cela que nous n'avons considéré comme « graves » que les intoxications aiguës oxycarbonées les présentant.

• **Circulatoires** : résultats non significatifs.

5. — Facteurs biologiques : *pH* et SaO_2

Ininterprétables, certains malades ayant subi des tentatives de réanimation avant leur admission à l'hôpital.

B) FACTEURS DE GRAVITE EVOLUTIVE

1. — Neurologiques :

* *Conscience :* étude de la durée du coma :

— groupe G
- durée de 1 jour pour 3 cas
- durée de 2 jours pour 2 cas
- durée de 3 jours pour 2 cas

— groupe DS
- durée de 3 jours pour 1 cas
- durée de 4 jours pour 1 cas
- 2 malades décédés après 11 et 40 jours de coma

* *Troubles du tonus et réflexes :*

— groupe G
- durée de 1 jour pour 3 cas
- durée de 2 jours pour 3 cas
- durée de 3 jours pour 1 cas

— groupe DS
- durée de 2 jours pour 1 cas
- durée de 4 jours pour 1 cas
- 11e et 40e jours : 2 cas décédés.

* *Electroencéphalogramme :*

La normalisation est survenue pour :

— groupe G
- — 3e jour → 1 cas
- — 4e jour → 3 cas
- — 5e jour → 2 cas
- — 10e jour → 1 cas

— groupe DS — 11e et 16e jours pour deux cas, mais persistance de séquelles.
— 11e et 40e jours pour deux cas : jamais de normalisation, sont décédés.

L'étude de l'évolution de ces signes neurologiques nous montre que plus les troubles persistent, plus les chances d'évolution défavorable augmentent.

En extrapolant on pourrait presque définir des critères seuils de mauvais pronostic, à savoir :

— la persistance du coma et des troubles neurologiques au-delà de 48 heures,

— une absence de normalisation de l'électroencéphalogramme au bout d'une semaine.

2. — Récupération de la ventilation normale :

— groupe G : 1er jour → 6 cas
2e jour → 1 cas
— groupe DS : 3e jour → 1 cas
4e jour → 1 cas
— 2 cas décédés au 11e et 40e jours

Au total, sous oxygénothérapie hyperbare, le fait de ne pas récupérer une ventilation normale au bout de 24 heures paraît être péjoratif.

3. — L'analyse des résultats portant sur le système *cardio-vasculaire* n'est pas significative.

4. — Normalisation du taux de CO :

— Groupe G, sur les 6 cas pour lesquels le CO a été dosé, le taux s'est normalisé :

— 1er jour → 3 cas
— 2e jour → 1 cas
— le taux de CO était normal à l'entrée pour 2 cas.

— Groupe DS : Pour les 3 cas où il a été dosé, il s'est normalisé le 2e jour.

L'évolution paraît d'autant plus défavorable que la normalisation du taux de CO se fait lentement.

VII. — CONCLUSION

Lorsqu'il s'agit d'établir un pronostic chez un sujet hospitalisé à la suite d'une intoxication aiguë sévère par l'oxyde de carbone, certains facteurs peuvent à notre avis être retenus :

1. — Parmi les facteurs de gravité immédiate, nous ont paru importants :

— la **durée d'exposition**

le **délai découverte** de l'intoxiqué - **admission** au Service de Réanimation.

2. — En ce qui concerne l'évolution, on peut dire que sous oxygénothérapie hyperbare, l'amélioration doit être rapide.

Un coma et des troubles neurologiques qui persistent plus de 48 heures, un électroencéphalogramme qui ne se normalise pas avant la fin de la première semaine, la nécessité de prolonger la ventilation artificielle au-delà de 24 heures; tous ces éléments, semblent constituer des facteurs péjoratifs faisant craindre une issue fatale ou la constitution de séquelles.

CHAPITRE IV

ETUDE EXPERIMENTALE

I. — **Protocole d'expérimentation**

II. — **Etude analytique**

III. — **Tableaux récapitulatifs**

IV. — **Résultats**

V. — **Conclusion**

I. — PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION

Notre étude porte sur une série de 9 chiens.

• Elle a pour but d'apprécier, connaissant au départ la gravité de l'intoxication oxycarbonée réalisée, les modifications successives de certains paramètres bien définis, à savoir :

— variations des gaz du sang
— taux d'oxycarbonémie
— tracé électrocardiographique
— tracé électroencéphalographique

• Parallèlement, 4 chiens sur les 9 de la série ont reçu du PIRIDOXILATE.

• Ce travail a été réalisé dans une salle d'expérimentation annexe du Service de Réanimation Respiratoire. Nous l'avons conduit de la manière la plus rigoureuse possible, mais dans les limites de nos moyens.

A ce propos, il faut signaler que nous nous sommes heurtés à certaines difficultés surtout en ce qui concerne l'enregistrement électroencéphalographique.

A) PREPARATION DU CHIEN

Elle consiste, en suivant l'ordre chronologique de déroulement des opérations en :

1. — La mise en place du chien sur la table d'expérience et sa fixation au moyen de bandes, suivies d'un *rasage* du cou, de la région de l'aine, des pattes.

2. — Abords vasculaires

• **La veine jugulaire externe** est dénudée dans la région latérale moyenne du cou.

Un cathéter n° 3 y est introduit. Il est entretenu par une perfusion lente de sérum glucosé à 5 %.

Un dispositif par robinet à trois voies permet

d'orienter les branchements vers la perfusion ou vers une seringue de 20 ml destinée à recueillir le sang nécessaire au dosage du CO.

• **L'artère fémorale** est ponctionnée pour les prélèvements gazométriques au moyen d'une aiguille à injections intramusculaires montée sur une seringue de verre héparinée.

En raison de la difficulté rencontrée pour ponctionner l'artère après l'intoxication, difficulté liée à la présence d'un hématome et peut être aussi à l'existence d'un collapsus cardio-vasculaire, nous avons été amené à la cathétériser après dénudation au pli de l'aine, chez les deux derniers chiens de la série étudiée.

3. — Injection de drogues

— *Diazépam :* injecté lentement par voie intraveineuse dans la tubulure à perfusion à la dose de 5 à 15 mg en fonction de l'importance des signes de stress.

— Dans les minutes qui suivent le chien est curarisé au *Bromure de Pancuronium* à la dose de 0,1 mg par kg injecté par voie intraveineuse.

4. — L'intubation orale est réalisée dès l'apparition de l'apnée (secondaire à la curarisation) sous laryngoscope, au moyen de sondes Portex à ballonnet n° 9 ou 9,5.

Elle est suivie d'une mise immédiate sous respirateur. Nous avons utilisé un appareil léger portatif, à fréquence fixe: le Coelog qui est alimenté à l'air comprimé au cours de cette phase de préparation.

En s'appuyant sur les travaux de physiologie respiratoire animale de Lumb [122], le respirateur a pu être réglé en fonction du poids du chien de la manière suivante :

Poids du chien en kg	Fréquence	Volume l/mn
30,5	16	6,1
28,6	17	5,3
19,1	22	5,5
16,4	13	4,1

5. — Mise en places des électrodes pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme (e.c.g.) et l'électro-encéphalogramme (e.e.g.)

• *Pour l'E.C.G.* nous avons utilisé les dérivations standards, électrodes placées aux quatre pattes, côté interne, et nous avons enregistré : D_1, D_2, D_3

V_R, V_L, V_F

Nous n'avons pas fait de dérivations précordiales.

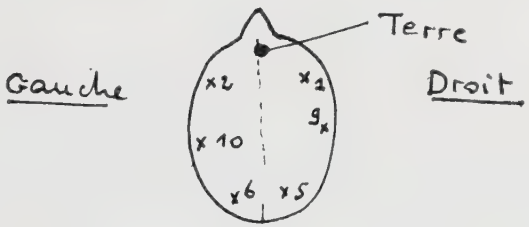
• *Pour l'E.E.G.* nous avons utilisé des dérivations longitudinales, les électrodes étant plantées en sous-cutanée profonde dans les positions :

— frontale postérieure

— temporale

— occipitale

suivant le schéma :



Dans les deux cas nous avons fait un enregistrement du tracé de référence et ensuite un déroulement continu pendant les phases d'intoxication et de « réveil ».

6. — Le chien ainsi préparé est prêt à être intoxiqué. Auparavant on effectue deux prélèvements (n° 1) :

• un prélèvement *gazométrique*

• un prélèvement pour dosage de l'*oxycarbonémie* : 15 ml de sang sont recueillis au niveau de la veine jugulaire et introduits en agitant correctement dans un flacon fluoré.

Le flacon est conservé au réfrigérateur. Le CO sanguin est ensuite dosé selon la méthode de Comway dans le laboratoire de toxicologie du Service de Réanimation.

B) INTOXICATION

1. — Principe

Notre but est de réaliser une intoxication oxycarbonée grave, c'est-à-dire d'obtenir une saturation sanguine de l'ordre de 50 à 60 % de carboxyhémoglobine, puisque la mort survient lorsque les 2/3 de l'hémoglobine sont saturés [8].

Ainsi, d'après une équation établie par Forbs et citée dans le *Handbook de Physiologie* [122] nous avons déterminé quel devait être le pourcentage de CO dans le mélange inhalé pour intoxiquer l'animal. Cette équation est établie en fonction de la ventilation en litres par minute. Elle indique que :

« *Pour une ventilation de l'ordre de 6 litres par minute, le pourcentage de saturation du sang en carboxy hémoglobine (COHb %) est donné par le produit de la concentration de CO dans l'air inspiré en pourcentage (CO %) et du temps d'exposition en minute (t) multiplié par 3.*

$$\% \text{ Hb CO} = 3 \times \% \text{ CO} \times t$$

Pour une durée d'intoxication fixée à une minute, nous avons intoxiqué le chien avec un mélange gazeux contenant :

— 20 % de CO

— 80 % d'air.

2. — Réalisation pratique :

Le respirateur est branché sur la bouteille contenant le mélange gazeux : CO-air comprimé, pendant une minute. Au bout de ce temps, on alimente alors l'appareil à l'oxygène pur.

• On fait un enregistrement continu de l'E.C.G. et E.E.G. pendant toute la durée de l'intoxication.

• Les prélèvements de sang veineux et artériel pour dosage du taux de CO et pour gazométrie, sont effectués à la fin de l'intoxication, c'est-à-dire au temps zéro de la phase de réveil (Il s'agit des prélèvements n° 2).

C) PHASE DE REVEIL

L'animal est donc ventilé à l'oxygène pur dès la fin de l'intoxication.

• Le chien est alors *décurarisé* par l'injection de 2 mg de *Néostigmine* par voie intraveineuse.

• Pour les chiens qui recevront du PIRIDOXILATE, la première injection sera faite également au temps zéro, à la dose de 600 mg.

Au cours de cette phase de réveil nous avons effectué:

— des enregistrements continus des tracés électro-encéphalographiques et électrocardiographiques.

— des prélèvements pour gazométrie et dosage de l'oxycarbonémie.

Ils ont été effectués à la :

— 5e minute : dosage n° 3

— 10e minute : dosage n° 4

— 15e minute : dosage n° 5

et parfois poursuivis jusqu'à la 20e minute (dosage n° 6) et 25e minute (dosage n° 7).

La ventilation sous oxygène pur est poursuivi jusqu'au réveil clinique. Le chien est alors extubé, déperfusé et gardé en observation.

Dans les autres cas, nous en avons terminé par :

— une embolie gazeuse : 300 ml d'air poussés dans la veine jugulaire,

— ou bien par l'injection dans la même voie veineuse de 10 ml de chlorure de potassium à 10 %, la mort étant alors instantanée : « au bout de la seringue ».

Nous poursuivrons notre exposé
par une étude détaillée
de chaque cas.

II. — ETUDE ANALYTIQUE

CHIEN N° 1 : Mâle, 13 kg

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 5 mg
— Curarisation : BROMURE DE PANCURONIUM : 2 mg
— Constantes respiratoires : — Fréquence : 16
— Volume : 6 l/mn
— Durée d'intoxication : 1 mn
— Décurarisation : NEOSTIGMINE : 2 mg
— Réveil clinique : 25e minute.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,43	192	99	29	42
N° 2	7,51	257	99,5	17	—
N° 3	7,47	450	100	23	—

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	0
N° 2	15,1
N° 3	11,2
N° 4	sang coagulé

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique :*

— *tracé de base :* tachycardie sinusale à 180/mn

— *tracé d'intoxication :* Rythme sinusal à 130/mn au début, puis accélération du rythme qui reste sinusal mais avec tachycardie à 220/mn dès la première minute du temps de réveil.

— *tracé de « réveil » :* enregistré pendant la période où le chien est branché sous oxygène pur.

• Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré 2/1 à complexes QRS fins.

• Puis après 2'30" d'oxygénothérapie, apparition d'une bradycardie sinusale à 65/mn.

• Passe en tachycardie à 130/mn à la 4e minute et est toujours sinusal à 200/mn à la 10e minute après la fin de l'intoxication.

— *Conclusion*

1. — Trouble de la conduction auriculo-ventriculaire à la fin de l'intoxication au CO, à complexes fins à type de bloc 2/1.

2. — Aucune anomalie de la repolarisation n'est constatée de façon évidente par référence à l'électrocardiogramme de base.

CHIEN N° 2 : Femelle, 17 kg. Altération de l'état général : néoplasie mammaire.

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 5 mg
— Curarisation : BROMURE DE PANCURONIUM : 2 mg
— Constantes respiratoires : — Fréquence 13
— Volume : 4 l/mn
— Durée d'intoxication : 1 mn
— Décurarisation : NEOSTIGMINE : 2 mg
— Pas de réveil clinique
— Embolie gazeuse à la 22e minute.

2. — Résultats

⋆ **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,26	60	86	33	—
N° 2	7,15	48	72	36	—
N° 3	7,09	27	32,5	48	—

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	0,5
N° 2	6,7
N° 3	10,1
N° 4	3,9
N° 5	sang coagulé
N° 6	2,9

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique*

— *tracé de base :* rythme sinusal à 110/mn

— *tracé d'intoxication :*

• Rythme sinusal à 110/mn puis accélération brutale à 200/mn avec sus décalage du segment ST et ondes T devenant plus amples (ceci peut être dû à l'état d'acidose du chien ou simplement à la tachycardie)

• Puis bradycardie sinusale à 70/mn

• A la fin de l'intoxication, il semble s'installer un bloc auriculo-ventriculaire complet à complexes fins.

— *tracé de « réveil » :*

• Le rythme redevient sinusal à 65/mn au bout de 2 mn.

• Puis apparition d'extra-systoles auriculaires à la 5e minute, ventriculaires à la 7e minute.

• Ensuite il s'accélère et reste sinusal à 140/mn jusqu'à la 22e minute.

— *Conclusion :*

1. — Mauvaise condition métabolique pour l'interprétation (acidose).

2. — On retrouve comme pour le chien n° 1 un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire à complexes fins.

On note également l'apparition à la période de réveil de troubles de l'excitabilité avec extra-systoles auriculaires et ventriculaires.

On ne retrouve pas, sauf à une très brève période de trouble évident de la repolarisation.

CHIEN N° 3 : Mâle, 18 kg.

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 5 mg
— Curarisation : BROMURE DE PANCURONIUM : 2 mg
— Constantes respiratoires : — Fréquence à 15
— Volume : 6 l/mn
— Durée d'intoxication : 1 mn
— Décurarisation NEOSTIGMINE : 2 mg
— Embolie gazeuse à la 16e minute.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,35	80	94,5	25	—
N° 2	7,27	280	100	40	43
N° 3	7,28	350	100	35	37
N° 4	7,31	65	90	34	39

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	1,1
N° 2	6,7
N° 3	11,2
N° 4	8,9

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique*

— *tracé de base :* tachycardie sinusale à 160/mn

— *tracé d'intoxication :*

• En début d'intoxication, rythme sinusal à 260/mn avec ondes T majorées pointues et symétriques (sûrement en rapport avec la tachycardie ou l'hyperkaliémie).

• En fin d'intoxication : toujours sinusal, mais s'est ralenti à 140/mn avec apparition d'ondes T très pointues et symétriques à type d'hyperkaliémie.

— *tracé de « réveil »*

Ralentissement à 80/mn avec normalisation lente et progressive des ondes T.

Tout redevient normal à la 5e minute.

Rien à signaler jusqu'à la 15e minute.

— *Conclusion :*

Chez ce chien, on ne retrouve pas comme chez les précédents de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Par contre, il existe ici des modifications de la repolarisation avec onde T pointue et symétrique évoquant plus une hyperkaliémie qu'une ischémie myocardique.

CHIEN N° 4 : Mâle, 20 kg

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM 5 mg

— Curarisation : BROMURE DE PANCURONIUM : 2 mg

— Constantes respiratoires : — Fréquence : 16
— Volume : 6 l/mn

après résultats de la première gazométrie, modification de la fréquence à 14.

— Durée d'intoxication : 1 mn

— Décurarisation : NEOSTIGMINE : 2 mg

— Réveillé à la 35e minute après la fin de l'intoxication

— Séquelle : parésie transitoire des pattes arrières régressant au bout de 12 heures.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,45	53	88	25	38
N° 2	7,38	380	100	25	—
N° 4	7,33	320	100	22	—
N° 6	7,37	300	99,5	26	—

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	1,6
N° 2	14,5
N° 4	16,8
N° 6	6,8

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique :*

— *tracé de base :* rythme sinusal à 140/mn

— *tracé d'intoxication :*

• En début d'intoxication : tachycardie sinusale à 240/mn avec apparition d'un trouble de la repolarisation : sus-dénivellation de ST

• En fin d'intoxication : le rythme se ralentit, la repolarisation se normalise. Ceci peut faire penser que le trouble initial de repolarisation est dû à la tachycardie.

Par contre il apparaît un trouble de la conduction :

— allongement de PR
— puis période de Lucciani-Wenckebach
— ensuite : bloc 2/1

— *tracé de « réveil »*

• 2e minute: retour à un rythme sinusal mais avec un aspect de bloc de branche à type de bloc gauche.

• A la fin de la 2e minute : les complexes QRS redeviennent normaux.

• 3e minute : rythme sinusal à 110/mn. Apparition :

— d'extra-systoles ventriculaires

— d'un bigéminisme qui persiste jusqu'à la fin de la 6e minute.

• Par la suite, il s'accélère et à la 30e minute il est sinusal à 160/mn.

— *Conclusion*

1. — *Trouble de la conduction auriculo-ventriculaire* très net avec toujours des complexes fins. Sous oxygène réapparition d'un rythme sinusal avec au début un aspect de bloc de branche gauche.

2. — *Trouble de l'excitabilité* sous oxygène avec de la 3e à la 6e minute un bigéminisme.

3. — *Pas de trouble de la repolarisation* évident, en dehors de ceux signalés lors de la tachycardie faisant suite au début de l'intoxication.

CHIEN N° 5 : Mâle, 20 kg

Reprise du chien n° 4 après 18 heures de repos.

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 5 mg
— Curarisation : BROMURE DE PANCURONIUM : 2 mg
— Constantes respiratoires : — Fréquence : 14
— Volume : 6 l/mn
— Durée d'intoxication : 1 mn
— Décurarisation : NEOSTIGMINE : 2 mg
— Injection de PIRIDOXILATE : 600 mg
— Débranché du respirateur, extubé et réveil clinique à la 25e mn
— Séquelle : prostration — troubles de l'équilibre.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,42	75	94,5	27	40
N° 2	7,38	125	98	26	—
N° 3	7,28	18	25	30	—
N° 4	7,34	360	100	35	43
N° 6	7,38	375	100	30	40

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	0
N° 2	10,1
N° 3	11,7
N° 4	7,8
N° 6	5,6

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique*

— *tracé de base :* rythme sinusal à 130/mn

— *tracé d'intoxication :*

• Tachycardie à 150/mn puis 220 et 280/mn. Apparition d'une onde T, pointue, symétrique, positive, qui se négative par la suite.

• En fin d'intoxication : apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire à type de bloc 2/1 très bref, suivi d'une bradycardie sinusale à 55/mn.

— *tracé de « réveil » :*

• A la fin de la 2e minute : tachycardie à 100/mn avec onde T négative, pointue et symétrique.

• L'injection de PIRIDOXILATE n'a pas provoqué de modification immédiate mais à la 8e minute on note une tendance à la normalisation des ondes T.

• A la 16e minute : rythme sinusal à 150/mn avec ondes T normales par rapport au tracé de référence.

— *Conclusion :*

1. — *Conduction :* troubles de la conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire 2/1 à complexes fins, de durée brève.

2. — *Excitabilité :* pas de trouble.

3. — *Repolarisation :* Troubles au début de l'intoxication et pendant la période de réveil.

CHIEN N° 6 : Mâle, 20 kg

Deuxième reprise du chien n° 4 après 24 heures de repos entre le n° 5 et le n° 6.

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 5 mg

— Curarisation : BROMURE DE PANCURONIUM : 2 mg

— Constantes respiratoires : — Fréquence : 14
— Volume : 6 l/mn

— Durée d'intoxication : 1 mn.

— Fait un *arrêt cardiaque* dès la fin de l'intoxication, au moment où on le mettait sous O_2.

Traitement : — massage cardiaque externe pendant 5 mn
— perfusion de TRIS-HYDROXY-METHYL AMINOMETHANE : 150 ml
— Injection intraveineuse de :
• METARAMINOL : 10 mg
• ISOPROPYL NORADRENALINE : 0,2 mg
— PIRIDOXILATE : 600 mg intraveineux.

Evolution : Reprise de l'activité cardiaque au bout de 5 mn.

— A la 60e minute, il n'avait pas encore manifesté de signe clinique de réveil.

— L'injection d'une ampoule de chlorure de potassium à 10 % entraîne une mort instantanée.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,40	80	95	33	46
N° 3	7,37	250	100	27	—
N° 5	7,30	370	100	27	—
N° 6	7,28	300	100	27	—
N° 7	7,28	52	81	36	39

↑ (dernier prélèvement gazométrique : sang veineux)

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	1,1
N° 2	prélèvement rendu impossible par l'arrêt cardiaque
N° 3	11,2
N° 5	8,9
N° 6	6,1

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique :*

— *tracé de base :*

- sinusal à 130/mn
- mais présence de quelques extra-systoles auriculaires.

— *tracé d'intoxication :*

- tachycardie à 240/mn. Au bout de quelques secondes, les complexes QRS deviennent fins, mais la tachycardie si elle n'est pas sinusale est supraventriculaire.
- Puis à la première minute apparition d'un trouble de la repolarisation avec onde T pointue et symétrique.
- A la 2e minute : bradycardie à 50/mn ne paraissant pas sinusale, mais demeurant à complexes fins.

— *tracé de « réveil » :*

- Arrêt cardiaque. Sous réanimation, après une longue pause, passage en tachycardie ventriculaire avec de temps à autres quelques complexes fins normaux. L'activité cardiaque réapparaît à la 5e minute, après l'injection d'Isopropyl Noradrénaline, en fibrillation auriculaire avec un rythme entre 60 et 90/mn.
- A la 40e minute, il est toujours en fibrillation auriculaire avec trouble de la repolarisation associé : onde T négative et symétrique.

— *Conclusion :*

1. — *Conduction :* — tachycardie
   — bradycardie à complexes fins
   — Arrêt cardiaque avec reprise de l'activité à la 5e minute de réanimation.
2. — *Excitabilité :* Pas de trouble.
3. — *Repolarisation :* onde T pointue et symétrique en début d'intoxication.

CHIEN N° 7 : Femelle, 15 kg.

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 15 mg
— Curarisation: BROMURE DE PANCURONIUM: 2 mg

— Constantes respiratoires : — Fréquence : 13
— Volume : 5 l/mn

— Durée d'intoxication : 1 mn

— Fait un *arrêt cardiaque* dès la fin de l'intoxication alors qu'il venait d'être branché sous oxygène pur.

Traitement : — Massage cardiaque externe pendant 4 mn
— perfusion de TRIS-HYDROXY-METHYL AMINO METHANE : 250 ml
— injection d'ISOPROPYL NORADRENALINE : 0,4 mg intraveineux.

— Décurarisé par NEOSTIGMINE : 2 mg

— Reprise d'une respiration spontanée et débranché à la 25e minute. Extubé à la 30e minute. Réveil clinique à la 30e minute.

— Séquelle : trouble de l'équilibre.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,35	64	89,5	30	37
N° 3	7,11	190	98,5	49	—
N° 5	7,39	195	99,5	38	46
N° 7*	7,36	46	80	32	40

* Chien débranché du respirateur.

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	3,36
N° 3	8,96
N° 5	Coagulé
N° 7	6,7

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique*

— *tracé de base :* rythme sinusal à 140/mn.

— *tracé d'intoxication :*

• Accélération du rythme qui reste sinusal à 240/mn avec onde T très haute, pointue et symétrique,

• puis allongement de l'espace PR et passage en bloc auriculo-ventriculaire 2/1 à complexes fins avec onde T moins haute et moins pointue et sus décalage net de ST.

— *Tracé de « réveil » :*

• Arrêt cardiaque au début, suivi d'une reprise de l'activité à la 4e mn en rythme sinusal à 200/mn.

• A la 5e mn : réappariton d'un net sus décalage de ST qui disparaît à la 14e mn.

• Progressivement, le rythme sinusal diminue jusqu'à 100, puis 70 sans trouble de la repolarisation.

— *Conclusion :*

1. *Conduction :* En fin d'intoxication, apparition d'un allongement de PR puis d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2e degré à complexes fins suivi d'un arrêt cardiaque.

2. *Excitabilité :* Tachycardie sinusale en début d'intoxication.

Chez ce chien : pas d'extra-systole.

3. *Repolarisation :* En début d'intoxication onde T positive, pointue et symétrique.

— Après la réanimation : ischémie-lésion (sus décalage de ST net jusqu'à la 14e mn).

CHIEN N° 8 : Femelle, 9 kg.

Altération importante de l'état général.

1. Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 10 mg.
— Curarisation : BROMURE de PANCURONIUM : 1 mg.
— Constantes respiratoires : — fréquence, à 13
— volume à 3 l/mn.
— Durée d'intoxication : 1 mn.
— Décurarisation par NEOSTIGMINE : 2 mg.
— Injection de PIRIDOXILATE : 600 mg.

— Pas de signe clinique de réveil à la 35e mn.
Fait un collapsus cardio-vasculaire important à la 38e mn.

— Injection d'une ampoule de chlorure de potassium qui entraîne une mort instantanée.

2. — Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,22	48	75	46	43
N° 2	7,07	54	74	50	—
N° 3	7,02	350	99	55	—
N° 4	7,03	250	99	50	—
N° 7	6,93	100	92,5	79	—

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	1,68
N° 2	10,64
N° 3	13,44
N° 4	11,1
N° 5	9,52

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique*

— *tracé de référence :* rythme sinusal à 150/mn.

— *tracé d'intoxication :*

• En début d'intoxication : grande tachycardie sinusale à 200/mn avec sus décalage de ST, mais surtout onde T très haute, pointue et symétrique qui diminue d'amplitude avec apparition d'un sus décalage de ST net (ischémie, puis ischémie-lésion).

• En fin d'intoxication, le rythme se ralentit à 100/mn, toujours sinusal.

— *Tracé de « réveil » :*

• Le rythme reste sinusal à 150/mn avec disparition du sus décalage du segment ST.

- 6e mn : sinusal à 100/mn.
- 40e mn : sinusal à 140/mn.

— *Conclusion :*

1. *Conduction :* Pas de trouble de la conduction mis en évidence.

2. *Excitabilité :* Tachycardie sinusale initiale. Pas d'extra-systole.

3. *Repolarisation :* d'abord tracé d'ischémie puis d'ischémie-lésion.

CHIEN N° 9 : Femelle, 15 kg.

Reprise du chien n° 7 après repos de 4 jours.

1. — Réalisation pratique

— Prémédication : DIAZEPAM : 15 mg.
— Curarisation : BROMURE de PANCURONIUM : 2 mg.
— Constantes respiratoires : — fréquence : 13,
— volume : 5 l/mn.
— Durée d'intoxication : 1 mn.
— Décurarisation : NEOSTIGMINE : 2 mg.
— Injection de PIRIDOXILATE : 600 mg.
— Premiers signes cliniques de réveil à la 15e mn.

2. Résultats

* **Gazométries :**

	pH	Pa O_2	Sa O_2 %	Pa CO_2	R. A.
N° 1	7,33	50	82	43	51
N° 2	7,34	200	99	45	55
N° 3	7,25	300	99,5	48	48
N° 4	7,31	350	100	44	50

* **Taux de CO :** en ml pour 100 ml de sang :

N° 1	2,8
N° 2	6,16
N° 3	7,28
N° 4	6,16
N° 5	1,6

* **Electrocardiogramme :**

— *Etude analytique*

— *tracé de base :* rythme sinusal à 100/mn.

— *tracé d'intoxication :*

Très rapidement apparition d'une tachycardie sinusale à 200/mn avec onde pointue symétrique et sus décalage de ST.

— *tracé de « réveil » :*

• Au début passage en bloc auriculo-ventriculaire 2/1 à complexes fins avec sus décalage de ST et onde T pointue et symétrique.

• Ensuite il raccroche en rythme sinusal à 90/mn avec toujours le même trouble de la repolarisation.

• A la 3e mn : rythme sinusal à 140/mn avec léger sus décalage du segment ST.

Sous PIRIDOXILATE : retour à un rythme à 130/mn, sinusal, sans anomalie.

• *Conclusion :*

1. *Conduction :* Bloc auriculo-ventriculaire de type 2/1 à complexes fins transitoires.

2. *Excitabilité :* Tachycardie sinusale à 200/mn en cours d'intoxication mais pas d'extra-systole.

3. *Repolarisation :* Dans un premier temps au cours de l'intoxication : ischémie représentée par une onde T géante, pointue, et symétrique bientôt suivie d'une ischémie-lésion.

Normalisation sous oxygène en 3 mn.

III. — TABLEAUX RECAPITULATIFS

Tableau I : **Paramètres de départ.**

Tableau II : **Evolution.**

Tableau I

- PARAMÈTRES DE DÉPART -

CHIENS N°	SEXE	POIDS (en kg)	CONSTANTES RESP.		GAZO.		CO	Remarques
			Fréquence	Volume (L)	pH	SaO_2	mL pour 100 mL sang	
1	♂	13	16	6	7,43	99	0	
2	♀	17	13	4	7,26	86	0,5	Altération +++ état général
3	♂	18	15	6	7,35	94,5	1,1	
4	♂	20	14	6	7,45	88	1,6	
5	♂	20	14	6	7,42	94,5	0	Reprise du N° 4 après repos de 18 h
6	♂	20	14	6	7,40	95	1,1	Reprise du N° 5 après repos de 24 h
7	♀	15	13	5	7,35	89,5	3,3	
8	♀	9	13	3	7,22	75	1,7	Altération ++ état général
9	♀	15	13	5	7,33	82	2,8	Reprise du chien N° 7 après repos de 4 j

TABLEAU II

EVOLUTION

PHASE DE REVEIL : O_2

N°	DUREE INTOX en mn	PIRIDO-XILATE	0'			5'			10'			15'			20'			25'		
			GAZO. PH	GAZO. SaO_2	CO	GAZO. PH	GAZO. SaO_2	CO	GAZO. pH	GAZO. SaO_2	CO	GAZO. PH	GAZO. SaO_2	CO	GAZO. PH	GAZO. SaO_2	CO	GAZO. pH	GAZO. SaO_2	CO
1	1	—	7,51	99,5	15,1	7,47	100	11,2												
2	1	—	7,15	72	6,7			10,1	7,09	32,5	3,9						2,9			
3	1	—	7,27	100	6,7	7,28	100	11,2	7,31	90	8,9									
4	1	—	7,38	100	14,5				7,33	100	16,8				7,37	99,5	6,8			
5	1	+	7,38	90	10,1			11,7	7,34	100	7,8				7,38	100	5,6			
6	1	+				7,37	100	11,2				7,30	100	8,9	7,28	100	6,1			
7	1	—				7,11	98,5	8,9				7,39	99,5					7,36	80	6,7
8	1	+	7,07	74	10,6	7,02	99	13,4	7,03	99	11,1			9,52				6,93	92,5	
9	1	+	7,34	99	6,1	7,25	99,5	7,3	7,31	100	6,1			1,6						

- CO : ml pour 100 ml de sang
- SaO_2 : %

IV. — RESULTATS

Comme nous l'avons constaté au cours de l'exposé de chaque cas les données recueillies furent parfois incomplètes. Cependant, malgré le caractère non statistique de ce travail, nous avons rassemblé certaines données relativement homogènes autour d'une « valeur moyenne » en nous attachant essentiellement au sens de variation des chiffres.

A) ANALYSE DES PARAMETRES DE DEPART

1. **Le sexe** : sur 9 chiens, nous avons intoxiqué 5 mâles et 4 femelles.

2. **L'échelle de poids** s'étalait entre 13 et 20 kg excepté pour le chien n° 8 qui pesait 9 kg.

3. **Les résultats gazométriques**

• On peut considérer que le pH de départ se situait dans les limites de la normale sauf pour le

N° 2 : pH à 7,26
et N° 8 : pH à 7,22.

Il faut signaler que ces deux chiennes présentaient une altération considérable de l'état général.

Excepté ces deux, le pH moyen était de l'ordre de 7,39.

• La Sa O_2 moyenne était de 89 %. Il est à noter un taux inférieur à 80 % pour le n° 8.

4. **Les taux d'oxyde de carbone** au départ se situaient dans les limites supérieures de la normale.

Chez l'homme on considère qu'il est normal à 1 ml pour 100 ml de sang, mais qu'il peut être augmenté par des facteurs non pathologiques (fumée de cigarettes...) ou pathologiques (hémolyse, brûlures importantes...).

Seul le chien n° 7 présentait au départ, un taux relativement élevé à 3,3 ml pour 100 ml de sang.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les chiens que nous avons réutilisés ne présentaient pas lors de leurs reprises un taux de CO sanguin anormal.

B) ANALYSE DES PARAMETRES DE LA PHASE DE REVEIL

Il est bien entendu que nous devons faire avant d'entreprendre cette étude les restrictions qui s'imposent :

— d'une part, comme il nous a été difficile de situer le moment de réveil sur nos tracés électroencéphalographiques nous avons dû nous appuyer sur une impression clinique subjective.

— D'autre part, en raison des difficultés techniques de prélèvement nous n'avons pas pu recueillir dans tous les cas le sang au moment voulu.

1. **Etude du pH sanguin** :

Durant la phase d'intoxication, le pH subit une baisse franche qui se poursuit durant la phase de réveil jusqu'à la 10e minute environ. A partir de la 10e minute, on observe généralement une rapide remontée du pH qui tend à se normaliser à la 15e minute.

2. **Etude de la Sa O_2** :

L'étude des variations de la saturation du sang en oxygène est difficile à interpréter. La Sa O_2 en fin d'intoxication est souvent plus élevée que celle de départ.

Ce résultat paradoxal s'explique par les difficultés de ponctionner l'artère fémorale au moment voulu, si bien que certains prélèvements ont déjà recueilli du sang oxygéné.

Dans tous les cas l'oxygénothérapie durant la phase de réveil entraîne une remontée très rapide de la Sa O_2 qui atteint des chiffres maxima dès la 5e minute.

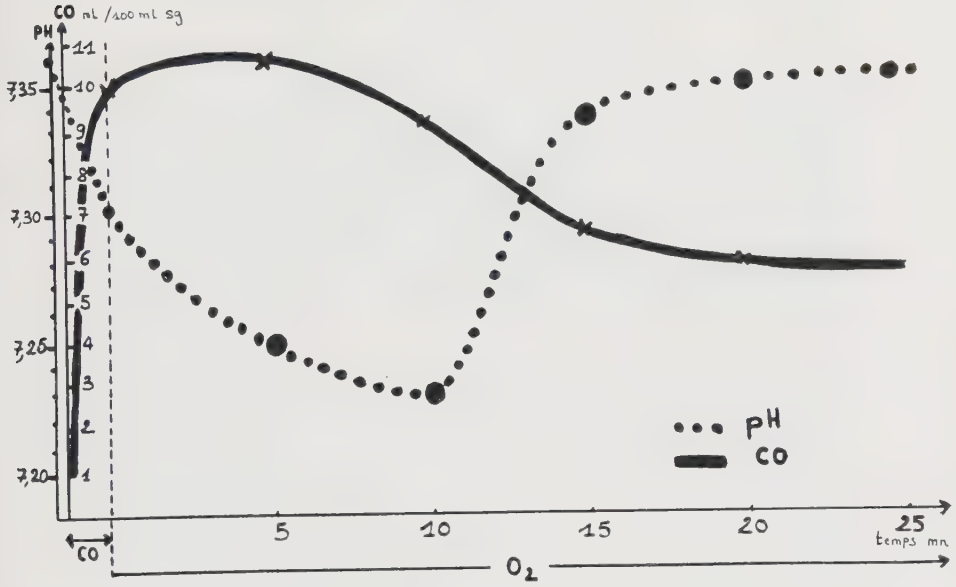
3. **Etude du taux de CO** :

L'analyse des variations du taux de CO sanguin nous montre :

— une ascension extrêmement rapide jusqu'à la fin de l'intoxication,

— un plateau ou parfois une discrète élévation jusqu'à la 5e minute.

— La chute ne s'amorce qu'à partir de la 5e minute et se fait de manière très lente, sans retour à la normale dans les 25 premières minutes.



COURBES D'EVOLUTION DU TAUX DE CO ET DU PH SANGUIN

C) ELECTROCARDIOGRAMME

Les faits les plus constants sont réprésentés par :

1. **Un trouble de l'excitabilité,** caractérisé par une grande tachycardie entre 200 et 280 par minute, étant le plus souvent sinusale.

L'existence d'extra-systoles auriculaires ou ventriculaires apparaît comme un phénomène beaucoup moins constant et se voit surtout pendant la période de « récupération ».

2. **Des troubles de la repolarisation** témoignant d'une souffrance myocardique constante dans toutes les observations, représentée par une ischémie, puis une ischémie-lésion.

3. On retrouve également, de façon quasi constante, **un trouble de la conduction** sous la forme dans la plus grande majorité des cas d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré à complexes QRS fins.

Dans deux cas, ce bloc est suivi d'un arrêt cardiaque. Dans tous les autres cas il est transitoire et de courte durée.

Il nous paraît difficile d'attribuer l'origine de ce bloc de façon formelle à l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone. En effet il peut être la conséquence de la très importante tachycardie initiale (la conduction auriculo-ventriculaire nous paraissant bonne puisque même pour des tachycardies dépassant 200, parfois 250 par minute, il y a une reprise ventriculaire « coup pour coup »).

D'autre part, on n'assiste jamais à l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire complet.

D) ELECTROENCEPHALOGRAMME

Dans nos conditions expérimentales, il ne semble pas que l'intoxication brève au CO modifie l'électroencéphalogramme au cours de la phase d'intoxication.

Par contre à trois reprises on a vu apparaître des ondes lentes en cours d'oxygénation (série trop brève pour conclure).

V. — CONCLUSION

En plus du retentissement électrocardiographique, cette étude expérimentale nous a montré le sens et la rapidité des variations du pH et du taux de CO sanguin (cf. courbes) au cours de l'intoxication aiguë sévère par l'oxyde de carbone. Elle nous a permis de voir que le moment le plus critique se situait dans les minutes qui suivaient la fin de l'intoxication.

Il nous paraît difficile de conclure de manière formelle sur les effets du PIRIDOXILATE. L'analyse des résultats, nous fait penser que les injections n'ont peut-être pas été faites au moment le plus opportun, mais nous avons tout de même constaté une plus grande rapidité de récupération.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail sur les intoxications oxycarbonées aiguës graves présentait deux parties : une partie clinique et une partie expérimentale. Chaque fois nous avons essayé malgré le faible échantillonnage de nous faire une idée de ce que pourrait apporter à titre de complément thérapeutique le PIRIDOXILATE, produit qui avait paru intéressant par ses propriétés pharmacodynamiques.

• **La partie expérimentale** de ce travail réalisée sur 9 chiens nous a surtout permis de bien sérier les effets de l'intoxication oxycarbonée sur le tracé électrocardiographique et les variations de certains paramètres biologiques.

Il est bien entendu difficile de tirer des conclusions définitives sur l'apport du PIRIDOXILATE, vu les conditions expérimentales qui furent les nôtres.

Néanmoins, nous lui accordons une impression favorable plus particulièrement en ce qui concerne la rapidité de réveil et les séquelles. Par ailleurs, la tolérance fut parfaite.

• **La partie clinique** nous a paru intéressante à plusieurs points de vue :

⋆ Tout d'abord nous avons constaté une sensible amélioration des résultats chez les sujets ayant reçu en complément de l'oxygénothérapie hyperbare du PIRIDOXILATE.

Parallèlement, nous n'avons pas eu à signaler d'incident de type anaphylactique ou convulsif.

⋆ D'autre part et surtout, le travail que nous nous étions fixés au début, c'est-à-dire dégager des facteurs de pronostic dans le cadre des intoxications aiguës sévères par l'oxyde de carbone, nous a semble-t-il apporté quelques éléments, bien que sur le plan statistique, l'échantillonnage dont nous disposions était trop faible.

Seule une enquête nationale et multidisciplinaire dans le cadre des hôpitaux pourrait aboutir à des résultats interprétables statistiquement.

Cependant, deux éléments dans l'étude des facteurs de gravité nous ont semblé particulièrement démonstratifs :

1. **L'apport indiscutable de l'oxygénothérapie hyperbare** (traitement à la fois palliatif et curatif).

Comme nous l'avons constaté, depuis la mise en fonctionnement du CAISSON D'O.H.B. dans le Service de Réanimation Respiratoire du Pr Lareng, les statistiques se sont grandement améliorées, notamment en ce qui concerne la diminution des séquelles.

2. **Le rôle très important que paraît jouer le délai découverte de l'intoxiqué - admission au Centre de Réanimation.**

Ceci nous semble justifier la nécessité d'une chaîne de secours efficace dans laquelle les S.A.M.U. (Services d'Assistance Médicale d'Urgence) ont un rôle capital à jouer, surtout si on les dotait de CAISSONS MOBILES D'O.H.B.

C'est peut-être aussi dans cette étape préhospitalière qu'il serait bon de préparer ces intoxiqués, sur les lieux même du sinistre, par l'administration de PIRIDOXILATE, protecteur de la cellule contre l'anoxie, à des posologies qui nous pensons restent encore à préciser.

Notre conclusion laisse donc plusieurs portes ouvertes sur l'avenir.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 25 septembre 1974

Le Président de l'Université
L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Achten G., Ledoux-Corbusier M. et Thys J.-P. — Intoxication à l'oxyde de carbone et lésions cutanées. *Ann. Derm. Syph.,* (Paris), 1971, **4**, 421-428.

[2] Adams J. D. and al. — Myocardial metabolism during exposure to carbon monoxide in the conscious dog. *J. Appl. Physiol.,* 1973, **34**, 328-342.

[3] Amigues R. M. — Intoxication aiguë par l'oxyde de carbone (à propos de 155 observations). Thèse Médecine Toulouse, 28 Fév. 1974, n° 111.

[4] Anderhur H.-P., Hofer P. et Scherrer M. — Valeurs normales de la saturation sanguine en oxyde de carbone. *Schweiz. Med. Wsch.,* 1970, **17**, 739-745.

[5] André J. — Intoxications oxycarbonées. Thèse Médecine Toulouse, 1965, n° 59.

[6] Andro Cl. — Manifestations cardio-vasculaires au cours de l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone. Thèse Médecine Paris, 1968, n° 813.

[7] Astrup P., Hannes G., Pauly and Al. — A comparison of prolonged exposure to carbon monoxide and hypoxia in man. *Scand. Jl of Clin and Lab.,* 1968, **22**, 103.

[8] Balthazar et Melissinos. — L'intoxication oxycarbonée. Valeur du coefficient d'empoisonnement. *Presse Med.,* 1933, **2**, 393-398.

[9] Bardier G. — Le syndrome musculo-rénal : crush-syndrom au cours des intoxications oxycarbonées aiguës. Aspects cliniques et biologiques. Thèse Paris, 1967, n° 342.

[10] Bertin M., François R.-C., Pequignot H., Soulairac A. — Epidémiologie des asphyxies par le gaz. Remarques méthodologiques. *Sem. Hôp. Paris,* 1970, **42**, 2657-2671.

[11] Bertin M. — A propos de 37 000 cas d'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone survenus de 1938 à 1958 dans le département de la Seine. Thèse Médecine Paris, 1960, n° 101.

[12] Bertrand-Hardy J.-M. — Le coma oxycarboné; étude clinique, biologique et thérapeutique à propos de 290 cas. Thèse Médecine Paris, 1966, n° 855.

[13] Beltheuil J.-M., Viars P. — Intoxication oxycarbonée aiguë. *In :* Cours C.E.S. Anes-Réa - Librairie Arnette, 2e trim. 74.

[14] Bilchik R.-C., Muller-Berg H.-A., Freshman M.-E. — Rétinopathie ischémique dûe à l'intoxication par l'oxyde de carbone. *Arch. ophtal.* 1971, **2**, 142-144.

[15] Bisseliches F. — Intoxications oxycarbonées. *Revue Médecine* (Paris), 1971, **41**, 2641-2644.

[16] Boerema I. and Al. — Clinical application of hyperbaric oxygen. *In :* Proceedings of the first international congress. 1 vol., 427 p. — Elsevier, Ed., Amsterdam, 1964.

[17] Bogusz M. and Al. — Biochemical criteria of hypoxia in acute carbon monoxide poisoning. *Eur. J. Toxicol.*, 1972, **5**, 306-309.

[18] Bokonjik N. — Stagnant anoxia and carbon monoxide poisoning. In : *J. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1963, suppl. 21.

[19] Bouletreau P. — L'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone (à propos de 639 cas observés en 3 ans). *In* : Collection Médecine Légale et Toxicologie. Masson. 1970. 173 p.

[20] Bour H. — L'intoxication oxycarbonée. *Gazette Med. France,* 1964, 2793-2814.

[21] Bour H., Duroux P., Glimet Th., Clauvel M. — Les enzymes du muscle au cours du coma oxycarboné. *Sem. Hôp. Paris,* 1962, **38**, 3152.

[22] Bour H., Duval J. — Les manifestations neuro-psychiques secondaires des intoxications graves par l'oxyde de carbone. *Sem. Hôp. Paris,* 1962, **38**, 3145-3151.

[23] Bour H., Glimet Th., Duroux P. — Réflexions sur nos 76 cas d'intoxication oxycarbonée aiguë : données cliniques, évolutions et thérapeutiques. *Sem. Hôp. Paris,* 1962, **38**, 3131-3144.

[24] Bour H., Guy-Grand B., Roger M., Tutin M., Dorf G. — Etude de 41 cas d'intoxication oxycarbonée par les épreuves dynamiques de la glycorégulation. *Presse Médicale 1968,* **22**, 1051.

[25] Bour H., Ledingham I. Mc A. — Carbon monoxide poisoning. *In* : Collection Progress in Brain Research, Vol. 24, 203 p., Elsivier, Ed. Amsterdam-Londres, 1967.

[26] Bour H., Najman A., Tutin M., Pasquier P. — Anomalies électrocardiographiques particulières au cours du coma oxycarboné. *Sem. Hôp. Paris,* 1966, **42**, 1903-1911.

[27] Bour H., Pasquier P., Bertrand-Hardy J.-M. — Le coma oxycarboné. Etude clinique, biologique et thérapeutique de 290 cas. *Sem. Hôp. Paris,* 1966, **42**, 1912-1916.

[28] Bour H., Bertrand-Hardy J.-M. — Les suicides par oxyde de carbone. *Vie Médicale,* 1967, **2**, 37-41.

[29] Bouvrain Y., Gaultier M., Gervais D., Pasquier P. — Les accidents cardiaques retardés de l'oxyde de carbone. *Sem. Hôp. Paris,* 1960, **36**, 3163-3172.

[30] Bras (de) Da, and Al. — The effects of chronic exposure to carbon monoxide on the cardiovascular and hematologic system in dogs with experimental myocardial infarction. *Int. Arch. Arbeitsned,* 1972, **29**, 253-267.

[31] Breckenridge B. — Oxydation de l'oxyde de carbone par la cytochrome oxydase dans le muscle. *Am. J. of Physiol.,* 1953, **4**, 61-69.

[32] Cailar J. (du) et coll. — Oxygénothérapie hyperbare et intoxication oxcarbonée (à propos de 100 cas). *Maroc Med.,* 1970, **536**, 383-385.

[33] Cailar J. (du), Serre L., Roquefeuil B., Lefebvre F., Malzac P. — Résultats du traitement de l'intoxication oxycarbonée par l'oxygène hyperbare (à propos de 43 observations). *Annales Anesthesiologie Française,* 1968, **4**, 657.

[34] Cara M. — Traitement de l'intoxication oxycarbonée par l'O.H.B. *In :* Entretiens de Bichat 1966, table ronde n° 10.

[35] Castaing R., Vitai Cl., Gillardeau G., Courty G., Favarel-Garrigues J.-C., Ferrus L. — Leucoencéphalopathie nécrotique après intoxication à l'oxyde de carbone. *J. Med. Bordeaux,* 1966, **5**, 661-668.

[36] Ceccaldi P.-F.,, Lutier J., Vacher M. — Oxyde de carbone. *In :* E.M.C. Intoxications, 16 002 F-10 (2-1962) p. 4 b.

[37] Centi R. et Zaffiri O. — Un cas gravissime d'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone traité favorablement par acide ascorbique à haute dose et L. Dopa. *Minerva Anesth.,* 1971, **11**, 406-414.

[38] Chapman J. — Dangers of gaz fires. *Br. Med. J.,* 1973, **2**, 243 .

[39] Chapuy F. — Etude de 300 intoxications oxycarbonées aiguës observées au centre de pathologie toxique de Lyon. Thèse Médecine Lyon, 1963, n° 68.

[40] Christorov B., Frejaville J.-P. — Hypoxie et insuffisance circulatoire au cours des intoxications aiguës. *Gaz. Med. de France,* 1972, **35**, 6387-6394.

[41] Coburn B.-F. — Endogenous Carbon monoxide metabolism. *Annual Review of medicine,* 1973, **24**, 241-250.

[42] Condi M. et coll. — Un cas de thrombose de l'artère mésentérique après intoxication par l'oxyde de carbone. *Anesth. Analg.* (Paris) 1973, **30**, 353-358.

[43] Costedoat L. — Contribution à l'étude de l'intoxication oxycarbonée. Thèse Médecine Toulouse, 1963, n° 24.

[44] Craig T. V., Hunt W., Atkinson R. — Utilisation de l'hypothermie dans les intoxications oxycarbonées graves *N. Engl. J. Med.,* 1959, **17**, 854-856.

[45] Cramer, Turbyfill, Deules. — Constantes sanguines chez le chien. *In :* Rev. Bibliograph. CNRS, « Anim. Lab. » 1969, **6**, 25.

[46] Cuche M., Cottreaux P. — Intoxication inhabituelle par oxyde de carbone. *Bull. med. légale et toxico-med.,* 1970, **4**, 13.

[47] Dalgaard J.-B. — Post mortem findings in carbon monoxide poisoning. *In :* In transaction of the 13 th Scandinavian congress of Pathology and Microbiology. *Acta Path. Microbiol., Scandin.,* Suppl. 1962, 154-186.

[48] Darcet P. — Transfert de l'oxyde de carbone. *Nouvelle Presse med.,* 1973, **43**, 2871-2876.

[49] Dechaume J., Schott B., Jouvet M. — Physiopathologie, symptômes et diagnostic des comas. *Jour. Med. Lyon,* 1958, **39**, 531-558.

[50] Derouiche F. — L'intoxication oxycarbonée. *Cah. Med. Tunisie,* 1974, **13**, 3-18.

[51] Diamant-Berger F. — Etude hémodynamique de quatorze comas par intoxication oxycarbonée et des conséquences de l'oxygénothérapie hyperbare. Thèse, Médecine Paris, 1969, n° 877.

[52] Diamant-Berger F. — Intoxication oxycarbonée aiguë humaine. *La Clinique,* 1970, **65**, 672.

[53] Diamant-Berger F., Gajdos Ph., Rapin M., Goulon M. — Aspects hémodynamiques de l'intoxication oxycarbonée aiguë massive humaine. *J. Eur. Toxico.,* 1970, **34**, 211-226.

[54] Douglas T. A., Ledingham I., Lawson D., Norman J., Shard G.-R., Smith G. — Carbon monoxide poisoning. A comparison between the efficiences of oxygen at 2 atmospher pressure and of 5 % and 7 % carbon dioxide in O_2. *Lancet,* 1962, **1**, 168-169.

[55] Dubreuil A. — L'intoxication oxycarbonée aiguë. *Cah. Méd. Lyon* 1972, **20**, 2289-2290.

[56] Duplay H., Ziegler G., Gard A. M., Pinto J. — Valeur pronostique du dosage des transaminases dans les intoxications par oxyde de carbone. *Presse Médicale,* 1967, **75**, 469-472.

[57] Dutriewicz J. S., Gwozdz B., Spett, Spioch F. M. — The effects of cytochrome C on the O_2 consomption of normal and CO poisoned animals. *J. Physiol.,* 1964, **152**, 482.

[58] Duval J. — Manifestations neuro-psychiques secondaires des intoxications oxycarbonées aiguës graves. Thèse Médecine, Paris, 1961.

[59] Faivre G. — Table ronde sur l'intoxication oxycarbonée. Séquelles cardio-vasculaires. *In :* Journées de Réanimation médico-chirurgicales, Nancy 1962, Doin et C^ie^ Ed.

[60] Faure J. Vincent D., Eschapasse P., Castaing R., Loiseau P., Chevais R. — Exploration fonctionnelle de l'intoxication par oxyde de carbone. *J. Méd. Bordeaux*, 1965, **3**, 391-402.

[61] Finch A. — Exposure to carbon monoxide : review of the litterature and 567 autopsies. *Military Medecine*, 1966, **131**, 1513-1539.

[62] Fournier E. — Asphyxie par oxyde de carbone. *In :* E.M.C. Urgences 24014 A 10 (4-66), p. 8 e.

[63] Fournier E. — Table ronde sur l'intoxication oxycarbonée : étude toxicologique. *In :* Journées de réanimation médico-chirurgicale, Nancy, 1962, Doin et Cie Ed.

[64] Frejaville J. P. et Coll. — Intoxications par oxyde de carbone. *In :* E.M.C. Thérapeutique 25262 C 10 (6-71), p. 11 a.

[65] Garland H., Pearce J. — Neurological complication of carbon monoxide. *Lancet*, 1968, 77.

[66] Geier S., Tutin M., Pasquier P., Najman A., Fournier A., Bour H. — Les aspects électroencéphalographiques au cours des intoxications oxycarbonées aiguës et leurs séquelles. *A.A.R.*, 1966, **2**, 241-251.

[67] Gerhardt T. and Al. — The partial pressure of carbon monoxide and oxygen in tissue of rabbits breathing a mixture of CO and air at increased pressure. *Int. Arch. Arbeitsmed*, 1972, **30**, 161-172.

[68] Girou P. — Les troubles cardiaques dans l'intoxication oxycarbonée. Thèse Médecine, Toulouse, 1956, n° 50.

[69] Glikmanas M. — Intoxication oxycarbonée. *Vie Médicale*,, 1969, **12**, suppl.

[70] Godin J. et Girard F. — Dosage par la chromatographie en phase gazeuse de l'oxyde de carbone émis par les mammifères. *Arch. Mal. Prof.*, 1971, **3**, 293-295.

[71] Goldsmith J. R. — Recherche sur l'oxyde de carbone. Passé et présent. *Arch. Env. Hlth.*, 1970, **2**, 118-120.

[72] Gordon E. B. — Carbon monoxide encephalopathy. *Brit. Med. Journal*, 1965, **1**, 1932.

[73] Goulon M. et Coll. — Intoxications oxycarbonées et anoxies aiguës par inhalation de gaz de charbon et d'hydrocarbures. *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, **13**, 2299-2320

[74] Goulon M., Barois A. — Le traitement de l'intoxication oxycarbonée (à propos de 38 cas traités par l'oxygène hyperbare). *Vie Méd.*, 1966, **47**, 87-95.

[75] Graftiaux P. — La participation cardiaque à l'intoxication oxycarbonée aiguë et chronique. Essai d'interprétation physiopathologique. Thèse Médecine, Paris, 1969, n° 870.

[76] Gras G. — L'intoxication oxycarbonée aiguë et ses manifestations cardio-vasculaires (à propos de 960 obser-

vations). *In :* Collection de Médecine légale et Toxicol. Médicale. 1 vol., 104 p., Masson Ed., Paris, 1967.

[77] Gras G., Vincent V., Evreux J. C., Motin J., Normand J., Roche L. — Manifestations électrocardiographiques de l'intoxication oxycarbonée aiguë. *Journal Européen de Toxicologie,* 1969, **2**, 22-30.

[78] Greenwood C. and Al. — Studies on partially reduced mammalian cytochrome oxydase. Reaction with carbon monoxide and oxgen. *Biochem. J.,* 1974, **137**, 205-215.

[79] Gremy F., Salmon D., François R. Ch., Bertin M. — Asphyxies accidentelles et volontaires par le gaz d'éclairage survenues à Paris de 1949 à 1962. Etude statistique. Influence particulière du taux de CO et des conditions atmosphériques. *Presse Méd.,* 1968, **76**, 1099.

[80] Grezes-Rueff Ch. et Grezes-Rueff F. — Electroencéphalographie et anesthésie. *Gazette des Hôpitaux,* 1958, **16**.

[81] Grezes-Rueff Ch. et Mellerio F. — Aspects électroencéphalographiques et intoxications aiguës. *A.A.R.,* 1966, **2**, 207-231.

[82] Grut A., Astrup P., Challen P. J. R., Gerhardsson G. — Seuil des valeurs limites d'oxyde de carbone. *Arch. Env. Hlth.,* 1970, **4**, 542-544.

[83] Haldane J. — Medicolegal contribution of historical interest the action of carbonic oxide on man. *J. Forensic. Sci.,* 1972, **1**, 451-483.

[84] Halperin M. H., Mac Farlane R. A., Niven J. L., Roughton F. J. W. — The time course of the effects of carbon monoxyde on visual tresholds. *Journ. Physiol.,* 1959, **146**, 253.

[85] Hanquet M. and Al. — Hyperbaric oxygen therapy in a caisson using pure oxygen. *Laval Med.,* 1971, **42**, 647-667.

[86] Harado M. and Al. — Electroencephalographie studies on sequelae of carbon monoxide poisoning in mass accident due to an explosion of coal first serial investigation for five years. *Psychiatr. Neurol. Jap.,* 1972, **73**, 845-865.

[87] Heully P. et Coll. — Table ronde sur l'intoxication oxycarbonée. *In* : Journées réanimation Méd.-chi., Nancy, 25-26 mai 1962. *Probl. Réanim.,* 1963, **II**, 471-510.

[88] Horvath S. M., Dahms T. E. et O'Hanlon J. F. — Oxyde de carbone et vigilance humaine. *Arch. Env. Hlth.,* 1971, **5**, 343-347.

[89] Hulin. — Electrocardiogram of dogs. *Amer. Heart. J.,* 1970, **1**, 143.

[90] Ito K. — L'action de l'inhalation de CO sur le métabolisme respiratoire. *J. Sci. Lab., Japon,* 1960, **8**, 418.

[91] Jaeger J. J. and Al. — Effects of hypothermia on heart and respiratory reponses of chicks to carbon monoxide. *J. Appl. Physiol.*, 1973, **34**, 564-567.

[92] Jaffe N. — Role of carbon monoxide in coronary disorders. *New Engl. J. Med.*, 1968, **279**, 111.

[93] Joly R. — Intoxication oxycarbonée. Signes diagnostic et traitement. *Gaz. Hôp.*, 1973, **15**, 685-690.

[94] Jorls et Neils E. — The action of high tension of carbon monoxide on the carotid chemoreceptors. *J. J. Physiol.*, 1962, **161**, 351-356.

[95] Jucham M. R. and Al. — Studies on human placental carbon monoxide binding cytochromes. *Drug. Metab. Dispos.*, 1974, **2**, 79-86.

[96] Karacan I. and Al. — The prognostic value of E.E.G. sleep recordings in carbon monoxide intoxication. *J. Fla. Med. Assoc.*, 1971, **58**, 31-34.

[97] Kittredge R. D. — Œdème pulmonaire dans l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone. *Am. J. Roent.*, 1971, **4**, 480-481.

[98] Kovalchuck F. A. — Modifications du myocarde dans l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone. *Klin. Med.* (Mosk), 1971, **7**, 64-66.

[99] Lafarge J.-P., Laplage M., Lebbe J. — Applications de la chromatographie en phase gazeuse à l'examen des gaz du sang. Détermination de l'oxycarbonémie sans extraction préalable. *Arch. Mal. Prof.*, 1970, **3**, 147.

[100] Lamy M. et Coll. — Carbon monoxide and natural gas poisoning. *Rev. Méd. Liège*, 1971, **26**, 128-133.

[101] Lapresle J., Fardeau M. — The central nervous system and carbon monoxide poisoning : anatomical study of brain lesion following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *In :* Bour H., Ledingham M. A., Carbon monoxide poisonning, 1 vol., 203 p., Elsevier Ed., 1967, 31.

[102] Larcan A., Landes P., Vert P. — Intoxication oxycarbonée au 2e mois de la grossesse sans anomalie néonatale. *Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstet. Franç.*, 1970, **3**, 338-339.

[103] Larcan A. — Traitement de l'intoxication oxycarbonée par l'oxygène hyperbare. *In :* Entretiens de Bichat, 1966, Table ronde n° 10.

[104] Larcan A. Robert J., Calamai M., Frejaville J. P. — Le traitement de l'intoxication oxycarbonée par le caisson mobile d'oxygénothérapie hyperbare. Premiers résultats. *Presse Méd.*, 1967, **75**, 1325-1329.

[105] Lareng L., François R., Virenque Ch., Bertin M., Bertrand M., Brouchet A. — L'anoxie, cause des asphyxies par le gaz naturel non brûlé. Etude expéri-

mentale de l'asphyxie par le gaz naturel de Lacq, le méthane, l'azote. *Presse Méd.*, 1969, **77**, 349.

[106] Lareng L., Virenque Ch. — Conduite à tenir devant une intoxication aiguë par l'oxyde de carbone. *Rev. Méd. Toulouse*, 1967, **8**, 725-729.

[107] Lareng L. — Conduite à tenir devant une intoxication aiguë. *Rev. Méd. Toulouse*, 1972, **2**, 211-230.

[108] Lareng L., Jorda M. F. — A propos d'une intoxication grave par l'oxyde de carbone. *Urgence Médicale et Chirurgicale*, 1965, **2**, 205.

[109] Lawson D. D., Mc Allister R. A., Smith G. — Treatment of acute experimental carbon monoxide poisoning with oxygen under pressure. *Lancet*, 1961, **1**, 800-802.

[110] Le Breton R., Garat J. — Intoxications oxycarbonées mortelles provoquées par diffusion insidieuse du gaz de ville. *Ann. Méd. Lég.*, 1964, **44**, 133-136.

[111] Le Breton R., Garat J. — Intoxications oxycarbonées résultant de la vétusté des conduits de fumée. *Ann. Med. Lég.*, 1964, **44**, 269-273.

[112] Le Breton R., Martin R. — Questions posées par certaines intoxications oxycarbonées collectives. *Ann. Méd. Lég.*, 1964, **44**, 273-274.

[113] Leclercq A. et Proteau J. — Intoxication par l'oxyde de carbone. *Concours Médical*, 1970, **48**, 8955-8966.

[114] Lecuyer B. — Sur quelques problèmes techniques posés par l'étude électroencéphalographique au cours d'intoxications gazeuses expérimentales. Oxyde de Carbone. Confinement. Thèse Médecine Paris, 1967, n° 730.

[115] Ledingham Mc A. — Traitement de l'intoxication oxycarbonée. *Ann. Anesth. Franç.*, 1967, **8**, 416.

[116] Le Gall R. — L'intoxication oxycarbonée aiguë, à propos de 123 cas dont 110 traités par l'oxygénothérapie hyperbare. *Concours Médical*, 1967, **89**, 3661-3673.

[117] Le Gall R. — L'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone. *G. M. de France.*, 1969, **28**, 3749-3756.

[118] Lennox M. A., Petersen P. B. — Electroencéphalographic findings in acute carbon monoxide poisoning. *E. E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1958, **10**, 63-68.

[119] L'Epée P., Lazarini H. J., Poignon J. et Laylavoix F. — Intoxications aiguës collectives par l'oxyde de carbone. *Arch. Mal. Prof.*, 1971, **3**, 322.

[120] Linton A. and Al. — Muscle necrosis and acute renal failure in carbon monoxide poisoning. *Post. Grad. Med. J.*, 1968, **44**, 338-341.

[121] Long P. I. — Dermal changes associated with carbon monoxide poisoning. *J.A.M.A.*, 1968, **205**, 120-121.

[122] Lumb. — Carbon monoxide. *Handbook of Physiology.* Respiration II, 1963, **43**, 1091-1093.

[123] Lustman F., Geerts L. — Manifestations électrocardiographiques dans 114 cas d'intoxications par l'oxyde de carbone. *Acta Clin. Belg.*, 1971, 26, **3**, 131-138.

[124] Makishima K. — Clinicopathology of disorders of the inner on central nerve conduction caused by carbon monoxide poisoning. *J. ololoryngol. Jap.*, 1972, **73**, 1225-1228.

[125] Matthew H. — Mobile pressure chamber. *Br. Med. J.*, 1970, **2**, 600.

[126] Mellerio F. — L'électroencéphalographie dans les intoxications aiguës. *In :* Coll. Méd. Lég. et Toxicologie Médicale, 1 vol., 494 p., Masson Ed., Paris, 1964.

[127] Molnar G. and Al. — Cytochrome C therapy in carbon monoxide poisoning. *Munch Med. Wochenschr.*, 1972, **114**, 1298-1299.

[128] Montgomery M. R. and Al. — Oxygenation during inhibition of drug metabolism by carbon monoxide or hypoxic hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, 1973, **35**, 505-509.

[129] Morice J. C., Barré J., Seys A. et Pire J. C. — Evolution immédiate de l'intoxication oxycarbonée (à propos de 50 observations). *Am. Méd. Pharm.*, Reims, 1971, **2**, 117-120.

[130] Mosinger M., Bisschop G. (de). — Recherches sur l'intoxication subaiguë et chronique par l'oxyde de carbone. *Urg. Méd. et Chirurg.*, 1964, **1**, 2.

[131] Mosinger M., Bisschop G. (de), Luccioni R. — Les manifestations cardiaques de l'intoxication oxycarbonée. *Arch. Mal. Prof.*, 1969, **30**, 1-12.

[132] Motin J. — Diagnostic et traitement du coma oxycarboné. *Rev. Lyon. Méd.*, 1970, **19**, 109-112.

[133] Motin J. Vedrinne J., Pellet J. — Etude de 222 intoxications oxycarbonées aiguës observées au centre de pathologie toxique de Lyon. *Lyon Médical*, 1963, **19**, 1135-1145.

[134] Motin J., Roche L. — Traitement de l'intoxication oxycarbonée. E.M.C. mise à jour 1 - 1966 - 26. 258 A 10.

[135] Norman J. N., Mac Intyre J., Shealer J. R., Smith G. — Use of a one man mobile pressure chamber in the treatment of carbon monoxide poisoning. *Brit. Med. J.*, 1970, **5705**, 333-334.

[136] Noto R., Robert J. — Traitement d'urgence et conduite à tenir devant une détresse cardio-respiratoire provoquée par l'oxyde de carbone et certaines intoxications médicamenteuses. *Revue du Praticien*, 1969, **19**, 117-131.

[137] Nouilhat F. — Traitement dé l'intoxication oxycarbonée. *Vie Med.*, 1970, **21**, 3153-3158.

[138] Ogawa M. and Al. — Respiratory changes in carbon monoxide poisoning with reference to hyperbaric oxygenation. *Med. J. Osaka,* 1972, **22**, 251-258.

[139] Orinius E. — The late cardiac prognosis after carbon monoxide poisoning. *Act. Med. Scandin.,* 1968, **183**, 239-241.

[140] Perret C. — Physiopathology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Schweiz. Med. Wochenschr.,* 1973, **103**, 1161-1166.

[141] Peterson J. E. — Rapports après exposition à l'oxyde de carbone entre le CO du sang et l'air expiré. *Arch. Env. Hlth.,* 1970, **2**, 172-173.

[142] Peterson J. E., Stewart R. D. — Absorption et élimination d'oxyde de carbone par les jeunes hommes sédentaires. *Arch. Env. Hlth.,* 1970, **2**, 165-171.

[143] Petit A. G., Petit G. et Geille A. — Contribution à l'étude étiologique de l'intoxication oxycarbonée. *Med. Leg.,* 1970, **3**, 278-282.

[144] Preziosi T. J. and Al. — An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposures to high an low concentration of carbon monoxide. *Ann. NY. Acad. Sci.,* 1970, **174**, 369-384.

[145] Rapin M., Goulon M., Barois A. — Traitement de l'intoxication oxycarbonée. *In :* Entretiens de Bichat, 1966, table ronde n° 10.

[146] Revol M., Monier P., Courjon, Fournet A., Gerin P. — L'EEG dans l'intoxication oxycarbonée aiguë. *A.A.R.,* 1966, **2**, 235-239.

[147] Ribes C. (M^me^). — A propos d'une observation d'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone compliquée d'ischémie myocardique et guérie malgré un taux d'oxycarbonémie particulièrement élevé. Thèse Paris, 1968, n° 421.

[148] Ringel S. P. and Al. — Carbon monoxide induced parkinsonism. *J. Neurol. Sci.,* 1972, **16**, 245-251.

[149] Rizzi R. — La reanimazione nell' avvelenamento da CO. *Minerva Anesthesiologica,* 1968, **34**, 12.

[150] Roche L., Lejeune E., Bachelier (M^me^), Versini G. — Évolution de l'oxycarbonémie dans les intoxications aiguës par l'oxyde de carbone. *Ann. Méd. Lég.,* 1960, **40**, 132-134.

[151] Roche L., Bertoye A., Vincent P., Motin J. Garin J.-P., Bolot J.-F., Chandenson O. — Comparaison de 2 groupes de 20 intoxications oxycarbonées traitées par oxygène normobare et hyperbare. *Lyon Med.,* 1968, **49**, 1483-1499.

[152] Roche L., Verneyre M., Motin J., Chapuy F. — Aspects cliniques et évolutifs de l'intoxication oxycarbonée aiguë. A propos de 300 observations. *Rev. Lyon Méd.,* 1964, **13**, 803-809.

[153] Ross J.-C., Frayser R. et Hickman J.-B. — Etude du mécanisme par lequel l'exercice augmente la capacité de diffusion pulmonaire pour l'oxyde de carbone. *Arch. Interm. Med.*, 1971, **4**, 671-687.

[154] Rouch Y., Rioufol F. et Bourbon P. — Oxycarbonémie spontanée et après exposition pendant quelques minutes à une atmosphère à un pour mille d'oxyde de carbone chez 43 sujets. *Arch. Mal. Prof.*, 1971, **3**, 271-282.

[155] Schott B., Lejeune E., et Bourrat C. — Les manifestations neurologiques initiales et retardées de l'intoxication oxycarbonée aiguë. *J. Méd. Lyon*, 1961, **42**, 531-559.

[156] Schott B. et coll. — Neuropathie périphérique démyélinisante au cours d'une intoxication par l'oxyde de carbone. *Rev. Neurol.*, 1967, **116**, 429-437.

[157] Seling A. — Wolf - Parkinson - White syndrom Following acute intoxication with oxyde carbon. *Med. Klin. München*, 1966, **61**, 499-501.

[158] Sforzi C. and Al. — Resuscitation treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Minerva Anesthesiologica*, 1973, **39**, 290-295.

[159] Sirs J. A. — Reaction of carbon monoxide with oxyhemoglobin. *J. Physiol.*, (London), 1974, **236**, 387-401.

[160] Sluijter M. E. — The treatment of carbon monoxide poisoning by administration of oxygen at high atmospheric pressure. *In* : Bour H., Ledingham Mc A., Carbon monoxide poisoning p. 123, 1 vol., 203 p., Elsevier Ed. 1967.

[161] Smith J.-S. and Al. — Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three year follow-up. *Br. Med. J.*, 1973, **1**, 318-321.

[162] Smith G., Ledingham I. Mc A., Scharp G. R., Norman J. N., Bates E. H. — The treatment of coal gaz poisoning with oxygen at 2 atmospheric pressure. *Lancet*, 1962, **1**, 816.

[163] Snyder R. D. — Intoxication par oxyde de carbone avec neuropathie périphérique. *Neurology*, 1970, **2**, 177-180.

[164] Stewart R. D. and Al. — Experimental human exposure to high concentration of carbon monoxide. *Arch. Env. Health*, 1973, **26**, 1-7.

[165] Taminiaux A. M. — Etude clinique et physiopathologique des troubles du métabolisme hydrocarboné dans les intoxications oxycarbonées aiguës. Thèse Médecine Paris, 1964, n° 347.

[166] Thiels H. et coll. — Modifications électrocardiographiques immédiates et tardives au cours de l'intoxication oxycarbonée aiguë. *Lille Méd.*, 1972, **2**, 191-195.

[167] Trillet M., Girard P. F. et Bouletreau P. — La myelopathie oxycarbonée; à propos d'une observation clinique. *J. Med. Lyon,* 1970, **1194**, 1667-1673.

[168] Veil C. et Coll. — Bilan psychologique, socio-professionnel, psychopathologique et physiopathologique à un an de distance de l'intoxication oxycarbonée aiguë. *Ann. Méd. Psychol.,* 1970, **3**, 343-398.

[169] Versini C. — Valeur sémiologique des taux d'oxyde de carbone dans le sang. Thèse Med. Lyon, 1959.

[170] Wilson E. F., Rich T.-H. et Messman H. C. — Réchauds à charbon de bois, causes d'intoxications par oxyde de carbone. *J.A.M.A.,* 1972, **4**, 405-406.

[171] Winter A. et Shatin L. — Oxygène hyperbare dans le coma par oxyde carbone. Etude neurologique et psychologique. *N. Y. St. J. Med.,* 1970, **7**, 880-884.

[172] Zaffiri O., Cala G., Centi R. et Salicone A. — Nouvelle méthode thérapeutique de l'oxycarbonisme aigu grave par injection intra-veineuse de hautes doses d'acide ascorbique. *Minerva. anesth.,* 1971, **8**, 332-339.

BIBLIOGRAPHIE CONCERNANT LE PIRIDOXILATE

[173] Duchêne-Marullaz P., Cosnier D., Perriere J.-P., Hache J. — Tentatives d'évaluation du pouvoir anti-anoxique du dipyridamole et du piridoxilate. *In* : *C.R. Soc. Biol.,* Clermont-Ferrand, 14/2/1968.

[174] Efimovsky O., Fourneau J.-P., Jacquier R., Stoven O. — Structure du piridoxilate produit de la condensation de l'acide glyoxylique avec la pyridoxine. *Bulletin de Chimie Thérapeutique,* 1969, **2**, 89-94.

[175] Espagno J., Arbus L., Lazorthes Y., Viallard G. — Action du piridoxilate sur les différences artério-veineuses en O_2 et CO_2 du cerveau. *In* : Volume thérapeutique Bichat, 1970.

[176] Giard P., Leuridan B., Dutoit A. — Expérimentation clinique du piridoxilate forme orale et injectable. *Semaine des Hôpitaux,* 1969, **8**.

[177] Lamarche M. — Glyoxylate et consommation d'oxygène. *J. Physiol,* 1968, **60**, 368.

[178] Lamarche M., Marignac B. — Action de la pyridoxine, de l'acide glyoxylique et du piridoxilate sur la consommation d'oxgène des tranches de myocarde. *In* : Annales médicales de Nancy. Tome 8, mai 1969.

[179] Ruffo A. — Un nouveau régulateur de la respiration des tissus animaux, l'acide glyoxylique. *Bull. de la Soc. de Chimie Biologique,* 1961, **43**, 5-6.

[180] Ruffo A. — Réactivité du glyoxylate et régulation du cycle critique dans les tissus animaux. *Bull. de la Soc. de Chimie biologique,* 1967, **5**, 461-476.

Imprimerie d'Oc, 14, rue Idrac - Toulouse 4490-10-1974